



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 08

LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINES
ET OLIGO-ELEMENTS AU COURS
DE LA GROSSESSE ET LE ROLE DU PHARMACIEN
D'OFFICINE DANS LE CONSEIL

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur El Hacem Mohamed Iemine MOUSTAPHA

Née le 11 Septembre 1995 en Mauritanie

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Grossesse; Supplémentation; Vitamines; Oligo-éléments; pharmacien d'officine

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحاننا لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces





Je dédie ce travail à

A Allah

Le Très-Haut, Le Très-Grand

Le Clément, le Très-Miséricordieux, L'Omniscient

Le Tout Puissant, Le Tout Pardonnant

Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin,

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Au PROPHETE MOHAMED paix et salut sur lui

A mes très chers parents

Aucun mot, Aucune dédicace, ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez déployés pour mon instruction et mon bien être dans les meilleurs conditions.

Que dieu le tout puissant vous procure une longue vie santé et bonheur et vous préserve de tout mal.

A Mes Chers amis

*Yassine, Hamza, Ayoub, Amine, Brahim, Abdel wedoud, Mahfoudh, Kamal,
..... Nous avons passés des bons moments inoubliables qui restent gravés
dans mes souvenirs. Je vous souhaite tous un avenir plein de succès. Que dieu
vous garde.*



Remerciements



A notre maitre et président de thèse
Monsieur le professeur Zouhdi MIMOUN
Professeur de Microbiologie

*C'est pour nous un grand honneur et privilège que vous ayez accepté d'assurer la
présidence de cette thèse*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger ce travail.*

*Nous vous prions, cher maitre, de bien vouloir accepter le témoignage de notre
gratitude, de notre dévouement et notre respectueuse admiration.*

A notre maitre et directeur de thèse
Madame le professeur SAIDA TELLAL
Professeur de Biochimie

Nous vous remercions sincèrement du grand honneur que vous nous faites en acceptant de m'encadrer et d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

Nous sommes particulièrement touchés par votre prise en charge, par votre accueil bienveillant et par votre présence.

Nous espérons avoir mérité votre confiance.

Veillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur GAOUZI AHMED
Professeur de Pédiatrie

*C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté avec toute gentillesse de juger
notre humble travail.*

Nous vous exprimons ce grand honneur que vous nous faites.

*Veillez accepter, cher maitre, ce travail avec toute notre estime et haute
considération.*



Liste des abréviations



Abréviations

AA	: Acide arachidonique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AF	: Acide folique
AFTN	: Anomalies de fermeture du tube neural
ARN	: Acide ribonucléique
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
CIU	: Concentration d'iode urinaire
CRP	: C reactive protein
CST	: Coefficient de saturation de la transferrine
DBP	: Vitamin D-binding protein
DG	: Diabète gestationnel
DHA	: Acide docosahexaénoïque
DHF	: Dihydrofolate
DHFR	: Dihydrofolate réductase
ECR	: Essai contrôle randomisé
EPA	: Acide eicosapentaénoïque
ER	: Equivalent retinol
FCR	: Fausses couches récurrentes
FGF 23	: Fibroblast Growth Factor 23
FOF	: Fente oro-faciale
Hb	: Hémoglobine
HCG	: Gonadotrophine chorionique humaine
IOM	: Institute of Medicine
MCC	: Maladies cardiaques congénitales
Mg	: Magnésium

MRC	: Medical Research Council
MTHFR	: Méthylène tétrahydrofolate réductase
MV	: Multivitamines
OMS	: Organisation Mondiale de la santé
PCFT	: Proton-coupled folate transporter
PTH	: Parathormone
QI	: Quotient intellectuel
RBP	: Retinol-binding-protein
RFC	: Reduced Folate Carrier
RXR	: Récepteur de l'acide rétinoïque
SAH	: S-adénosyl-homocysteine
SAHH	: S-adénosyl-homocysteine hydrolase
SAM	: S-adénosyl-méthionine
T3	: Triiodothyronine
T4	: Thyroxine
TBG	: Thyroxin binding globulin
TSA	: Trouble du spectre autistique
TSH	: Thyroestimuline hypophysaire
UVB	: Rayonnements ultraviolets de type B
VDR	: Récepteur vitaminique D
VDRE	: Eléments de réponse à la vitamine D
Zn	: Zinc
1,25(OH)2D	: 1,25 di-hydroxyvitamine D ou calcitriol
25(OH)D	: 25 hydroxy-vitamine D ou calcidiol
5-MTHF	: 5-méthyltétrahydrofolate



Liste des illustrations



Liste des Figures

Figure 1: Structure chimique des folates	14
Figure 2: Absorption intestinale des folates	16
Figure 3: Cycle de folate et métabolisme de l'homocystéine	19
Figure 4: Contraceptif oral fortifié en folate qui contient 3 mg de drospirénone 0.02 mg d'éthynylestradiol 0.451 mg de lévoméfolate de calcium (acide folique). Non commercialisé au Maroc.	26
Figure 5: le taux d'incidence d'annuelle des AFTN à l'hôpital d'enfants de Rabat	32
Figure 6: Taux d'incidence annuelle des AFTN à l'hôpital de maternité et de santé reproductive Les Orangers Rabat Maroc	33
Figure 7 : structure chimique de la vitamine D2 et de la vitamine D3	38
Figure 8: synthèse et métabolisme de la vitamine D.....	41
Figure 9: Représentation schématique des actions endocrines de la 1.25(OH)2D exemple de son action sur l'absorption intestinale de calcium	46
Figure 10: Effet de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif	50
Figure 11: Métabolisme et actions endocrines et autocrines de la vitamine D	54
Figure 12: Image montrant un cas de craniotabès.....	65
Figure 13: Images reconstruites de tomодensitométrie crânienne en 3 dimensions d'un garçon nouveau-né montrant plusieurs zones de craniotabès étendu sur (A) le dessus et (B) le côté droit de la tête	65
Figure 14 : structure de la vitamine A.....	70
Figure 15: rôle de la vitamine A dans la vision	72
Figure 16: Mécanisme d'augmentation des besoins en iode alimentaire de la mère pendant la grossesse.....	98
Figure 17: Nutrition iodée basée sur la concentration médiane d'iode urinaire (CIU) chez les femmes enceintes, par pays en 2016	103

Figure 18: Crétinisme.....	105
Figure 19: Retard mental chez un enfant de mère goitreuse.....	106
Figure 20: Enfant présentant des lésions cutanées dues à une carence en Zn	119
Figure 21: nourrisson présentant des plaques érythémateuses et croûteuses sur le visage dues à une carence en zinc	119
Figure 22 : Démarche diagnostique de l'hypomagnésémie	126
Figure 23: Recommandation de supplémentation en acide folique	149
Figure 24: Habitudes de prescriptions de l'AF des Médecins généralistes	152
Figure 25: Raisons de non-prescription de l'AF à toutes les femmes par les médecins généralistes	152
Figure 26: Habitudes de prescription de l'AF des gynécologues	153
Figure 27: Statut des répondants au sein de la pharmacie.....	154
Figure 28: Connaissance de l'équipe officinale sur les bornes de prescriptions de l'AF	155
Figure 29: Proposition systématique d'AF aux femmes en période périconceptionnelle.....	155
Figure 30: connaissance des compléments alimentaires par l'équipe officinale.....	156
Figure 31: Connaissance des situations à risques de carence de l'AF	157
Figure 32: Connaissance des traitements à risque de carence en AF.....	158
Figure 33: Connaissance de la dose d'AF recommandée pour les femmes ayants de antécédents d'AFTN	159
Figure 34: connaissance des traitements à risques de carence en AF par l'équipe officinal.....	159
Figure 35: Connaissance des pathologies résultant d'une carence en AF.....	160
Figure 36: Fréquence des évènements indésirables généraux et signalés dans une étude systématique de la tolérance orale de fer ferreux	174
Figure 37: Evénements indésirables gastro-intestinaux rapportés dans une revue systématique de la tolérance des suppléments oraux de fer ferreux	175

Liste des tableaux

Tableau 1: Apports journaliers en folates	20
Tableau 2: Sources alimentaires de Folates	21
Tableau 3: Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges	23
Tableau 4: Tableau comparatif des taux de prévalence des AFTN pour 10 000 naissances dans différents pays du monde	34
Tableau 5: Prévalence des AFTN avant et après l'enrichissement des aliments	35
Tableau 6: sources naturelles de la vitamine D. On retrouve la VitD3 (cholécalférol) dans les produits d'origine animale ; les sources de VitD2 (ergocalciférol) sont d'origine végétale	40
Tableau 7 : Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge.....	55
Tableau 8: Valeurs limites du taux de 25(OH)D	56
Tableau 9: tableau comparatif de prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes enceintes	58
Tableau 10: Etiologies de l'hypovitaminose D	60
Tableau 11: Conséquences d'une carence en vitamine D pendant la grossesse chez la mère et le nourrisson.....	68
Tableau 12: Besoins en vitamine A	73
Tableau 13: Apports nutritionnels recommandés (ANR) pour le fer chez les femmes	80
Tableau 14: Equilibre du fer pendant la grossesse	81
Tableau 15: Aliments riches en fer (taux moyens en mg/100g)	82
Tableau 16: Prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer au Maroc	85
Tableau 17: Evolution de l'anémie chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes en âge de procréer 1994-2000 au Maroc	85
Tableau 18: Prévalence de l'anémie au cours de la grossesse en fonction du pays	86
Tableau 19: Taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie chez les femmes en âge de procréer ..	89

Tableau 20: Conséquences maternelles et fœtales de la carence en fer	94
Tableau 21: Apports nutritionnels recommandés en iode	97
Tableau 22: Goitrigènes et leur mécanisme	101
Tableau 23: Critères épidémiologiques pour l'évaluation de la nutrition en iode dans une population de femmes enceintes sur la base des concentrations médianes d'iode urinaire	102
Tableau 24: Rôle des hormones thyroïdiennes au cours du développement cérébral humain	107
Tableau 25: Troubles dus à la carence en iode en fonction des stades de vie.....	108
Tableau 26: Sources alimentaires de Zn	114
Tableau 27: Teneur en magnésium de certains aliments	123
Tableau 28: Concentrations estimées de folate dans les globules rouges associés à des niveaux spécifiés de risque d'anomalie du tube neural chez les participants au projet d'intervention communautaire	136
Tableau 29: Estimation du risque d'anomalie du tube neural pour 10 000 naissances pour des concentrations de folate spécifiées dans les globules rouges chez les participants au projet d'intervention communautaire	137
Tableau 30: Etudes ayant mis en évidence un effet protecteur possible de l'AF contre la survenue de fente orofaciales.....	140
Tableau 31: Taux de l'homocystéine avant et après la supplémentation en Acide folique, vitamine B12 et vitamine B6	144
Tableau 32: Estimations de prévalence de la supplémentation en AF avant la conception dans certains pays	150
Tableau 33: Gain de poids recommandé au cours de la grossesse en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) à la conception.....	185
Tableau 34: Les produits multivitaminés disponibles au Maroc	193



Sommaire



Introduction	1
Première partie : Généralités sur les éléments nutritifs et les besoins en vitamines et en oligo-éléments au cours de la grossesse	3
CHAPITRE 1 : ELEMENTS NUTRITIFS	4
1 Apports énergétiques nécessaires pendant la grossesse	4
1.1 Dépenses énergétiques nécessaire pendant la grossesse.....	4
2 Apports protidiques nécessaires pendant la grossesse	5
3 Apports lipidiques nécessaires pendant la grossesse	6
4 Apports glucidiques nécessaires pendant la grossesse	8
5 Surveillance nutritionnelle pendant la grossesse.....	9
CHAPITRE 2 : VITAMINE B9 (FOLATE) ET GROSSESSE	13
1 DEFINITION ET STRUCTURE CHIMIQUE DES FOLATES	13
2 METABOLISME DES FOLATES	15
2.1 Absorption des folates	15
3 ROLE DE FOLATES	16
3.1 La conversion de la serine en glycine	17
3.2 La conversion de l’homocystéine en méthionine : réaction dépendante de la vitamine B12.....	17
3.3 La synthèse des bases nucléiques (thymidine et purines).....	18
3.4 Le catabolisme de l’histidine	19
4 LES BESOINS EN FOLATES	20
5 LES SOURCES ALIMENTAIRES EN FOLATES	21
6 CARENCES EN FOLATES	22
6.1 Dosage.....	22
6.2 Etiologies des carences en folates	23
6.2.1 Les carences d’apport	23
6.2.2 Carences par excès d’utilisation des folates	23
6.2.3 Malabsorption de folate	24
6.2.4 Carence médicamenteuse	25
6.2.5 Mutation génétique : polymorphisme C677T MTHFR	26
6.2.6 Alcoolisme chronique	27
6.3 Les conséquences de la carence en folate	27
6.4 Les conséquences cliniques chez la mère	27

6.4.1 Anémie macrocytaire mégaloblastique	27
6.4.2 Blocage de l'hématopoïèse avec pancytopenie	28
6.4.3 Avortements spontanés	28
6.5 Conséquences cliniques chez le nourrisson	29
6.5.1 Prématurité	29
6.5.2 Malformations congénitales	29
6.5.2.1 Les anomalies de fermeture du tube neural	29
6.5.2.1.1 La prévalence des AFTN.....	31
6.5.2.1.2 L'enrichissement des aliments en acide folique et la réduction du taux de prévalence des AFTN	35
6.5.2.2 Les malformations cardiaques congénitales (MCC)	36
6.5.2.3 Fentes oro-faciales.....	37
6.5.2.4 Autres anomalies.....	37
CHAPITRE 3 : VITAMINE D ET GROSSESSE.....	38
1 DEFINITION ET STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE D	38
2 SOURCES DE VITAMINE D	39
2.1 Source exogène ou alimentaire	39
2.2 Source endogène	41
3 METABOLISME DE LA VITAMINE D	42
4 METABOLISME DE LA VITAMINE D PENDANT LA GROSSESSE	43
5 ROLES DE LA VITAMINE D	45
5.1 Effets « classiques » ou endocrines	45
5.2 Effets « non classiques » ou intracrines	46
5.2.1 Les effets sur le système cardiovasculaire	46
5.2.2 Les effets musculaires	47
5.2.3 L'action sur les cancers	48
5.2.4 La vitamine D et le système immunitaire	49
6 ROLE DE LA VITAMINE D DANS LA CONCEPTION	51
7 VITAMINE D ET DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE DU FŒTUS ET FONCTION NEUROCOGNITIVE	52
8 BESOINS EN VITAMINE D CHEZ LA FEMME ENCEINTE	54
9 CARENCE EN VITAMINE D	55
9.1 Définition	55
9.2 Dosage	56

9.3	Prévalence	57
9.4	Etiologies de l'hypovitaminose D	58
9.5	Conséquences cliniques chez la mère	61
9.5.1	Pré-éclampsie	61
9.5.2	Ostéomalacie	62
9.5.3	Diabète gestationnel	62
9.5.4	Vaginose bactérienne	63
9.5.5	Accouchement par césarienne	64
9.6	Conséquences cliniques chez le nourrisson	64
9.6.1	Un petit poids de naissance	64
9.6.2	Hypocalcémie néonatale précoce ou tardive	64
9.6.3	Rachitisme néonatal	65
9.6.4	Altérations de l'émail des dents	66
9.6.5	Risque de diabète de type 1	66
9.6.6	Asthme	66
9.6.7	Sclérose en plaques	67
9.6.8	Trouble du spectre autistique (TSA) (autisme)	67
10	Toxicité de la vitamine D	69
CHAPITRE 4 : VITAMINE A ET GROSSESSE.....		70
1	Définition et structure chimique de la vitamine A	70
2	METABOLISME DE LA VITAMINE A	70
2.1	Absorption digestive	70
2.2	Distribution.....	71
2.3	Stockage	71
2.4	Excrétion	72
3	ROLE DE LA VITAMINE A	72
3.1	Rôle de la vitamine A dans la vision	72
3.2	Rôle de la vitamine A pour la peau et les muqueuses	73
3.3	Autres propriétés	73
4	LES BESOINS ET LES SOURCES ALIMENTAIRES EN VITAMINE A.....	73
5	CARENCE EN VITAMINE A CHEZ LA FEMME ENCEINTE	74
5.1	Etiologies	75
5.2	Conséquences de la carence en vitamine A	75
6	Surdosage en vitamine A	76

7 Risque tératogène	76
CHAPITRE 5 : FER ET GROSSESSE.....	78
1 BESOINS EN FER AU COURS DE LA GROSSESSE	78
1.1 Mesures de besoins en fer aux différents stades de la grossesse.....	79
1.2 Mesure des dépenses en fer pendant la grossesse	80
2 SOURCES ALIMENTAIRES ET LEUR TENEUR EN FER	81
3 ROLES PHYSIOLOGIQUES DU FER	83
4 CARENCE EN FER.....	83
4.1 Carence en Fer au Maroc chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes ..	84
4.2 Etiologies	87
4.3 Diagnostic de la carence en fer et de l'anémie ferriprive	88
4.4 Conséquences de la carence chez la mère	90
4.4.1 Conséquences de la carence chez le fœtus et le nouveau-né.....	91
4.4.1.1 Anémie maternelle et poids de naissance	91
4.4.1.2 Anémie ferriprive maternelle et durée de la gestation.....	93
5 Toxicité.....	94
CHAPITRE 6 : IODE ET GROSSESSE.....	95
1 BESOINS EN IODE ET MODIFICATION DE LA PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GROSSESSE	95
2 L'IODE ET LES FONCTIONS THYROÏDIENNES	98
3 CARENCE EN IODE AU COURS DE LA GROSSESSE	99
3.1 Etiologies de la carence en iode	100
3.2 Diagnostic de la carence en iode.....	102
3.3 Conséquences de la carence en iode au cours de la grossesse	103
3.3.1 Conséquences cliniques chez la mère	103
3.3.2 Conséquences cliniques chez le fœtus et le nouveau-né	104
3.3.2.1 Effets fœtaux et néonataux d'une grave carence en iode	104
3.3.2.2 Effets fœtaux et néonataux de la carence en iode légère à modérée	107
4 SURCHARGE EN IODE PENDANT LA GROSSESSE	108
CHAPITRE 7 : ZINC ET GROSSESSE.....	110
1 Rôles physiologiques du zinc	110
2 ZINC ET VITAMINE A	111
3 METABOLISME DU ZINC.....	112
3.1 Absorption et excrétion	112

3.2	Transport et distribution	112
4	BESOINS EN ZINC AU COURS DE LA GROSSESSE	113
5	SOURCES ALIMENTAIRES	114
6	CARENCE EN ZINC.....	115
6.1	Conséquence de la carence pour le développement de la grossesse	116
6.2	Conséquence de la carence chez le fœtus.....	116
6.3	Carence en zinc et complications néonatales.....	118
6.3.1	Dermatite.....	118
6.4	Retard de croissance.....	120
7	RISQUE DE SURDOSAGE	121
CHAPITRE 8 : MAGNESIUM ET GROSSESSE.....		122
1	BESOINS EN MAGNESIUM AU COURS DE LA GROSSESSE	122
2	SOURCES ALIMENTAIRES	123
3	Rôles biologiques	124
4	CARENCE EN MAGNESIUM	124
4.1	Etiologies	125
4.2	Symptômes et indicateurs biologiques de la carence en magnésium	127
4.3	Conséquences de la carence.....	128
5	Magnésium à haute dose.....	128
Deuxième partie: supplémentation en vitamines et oligo-éléments pendant la grossesse		130
CHAPITRE 9 : SUPPLEMENTATION EN VITAMINES		131
1	SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	131
1.1	Prevention de malformation congénitale.....	131
1.1.1	Les Anomalies de fermeture du tube neural.....	131
1.1.1.1	Prevention secondaire des anomalies du tube neural	131
1.1.1.2	Prevention primaire des défauts de fermeture du tube neural	133
1.1.1.3	Folate sérique et folate érythrocytaire optimaux pour la prévention des AFTN	134
1.1.2	Anomalies cardiaque congénital.....	137
1.1.3	Prevention du risque de fente orofaciales	139
1.2	Supplémentation en vitamine B12 et B6 afin de potentialiser l'effet de L'acide folique chez les patientes présentant des pertes de grossesse récurrentes et des mutations MTHFR	141
1.3	Supplémentation en acide folique versus 5-méthyl tétrahydrofolate pendant la grossesse.....	144

1.4	Recommandations	147
1.5	La Prévalence de la supplémentation en acide folique pendant la période préconceptionnelle	150
1.6	La connaissance de l'intérêt de l'acide foliques par les femmes en âge de procréer, les médecins et les pharmaciens	151
1.6.1	Les connaissances de femmes en âge de procréer sur l'acide folique	151
1.6.2	Connaissance des médecins sur l'acide folique.....	151
1.6.3	Connaissance des pharmaciens sur l'acide folique Au Maroc	154
2	SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D CHEZ LA FEMME ENCEINTE	161
2.1	Les bénéfices de la supplémentation	161
2.2	Recommandations concernant la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse.....	162
2.3	Modalités de supplémentation médicamenteuses en vitamine D	164
2.4	Innocuité de la supplémentation en vitamine D.....	164
3	Supplémentation en vitamine A chez la femme enceinte	165
	CHAPITRE 10 : SUPPLEMENTATION EN OLIGO-ELEMENTS	167
1	SUPPLEMENTATION EN FER CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	167
1.1	Les bénéfices d'une supplémentation en fer pour la mère et le fœtus.....	167
1.2	Les effets néfastes de la supplémentation en fer.....	168
1.3	Recommandations de la supplémentation en fer.....	170
1.4	Quels compléments en fer faut-il utiliser chez les femmes enceintes?	172
2	SUPPLEMENTATION EN IODE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	175
2.1	Effets de la supplémentation en iode chez les femmes enceintes	175
2.2	Les recommandations.....	178
3	SUPPLEMENTATION EN MAGNESIUM CHEZ LA FEMME ENCEINTE	180
4	Supplémentation en zinc chez la femme enceinte	181
	Troisième partie: role du pharmacien d'officine dans le conseil	182
1	Suivi médical de la grossesse.....	183
2	Conseils concernant la supplémentation et hygiéno-diététiques à prodiguer à la femme enceinte ou en âge de procréer	184
	Conclusion	195
	Résumés	199
	Annexe	203
	Bibliographie	206



Introduction



La grossesse est un état dynamique caractérisé par des modifications majeures de la physiologie et de l'anatomie maternelles afin de s'adapter à la croissance du fœtus et du placenta. Les ajustements du métabolisme des nutriments sont essentiels pour soutenir non seulement le fœtus, mais aussi la mère. Il est important que les femmes enceintes maintiennent des niveaux adéquats de vitamines et de minéraux essentiels.

Ces éléments alimentaires soutiennent pratiquement tous les aspects de l'activité cellulaire et métabolique, y compris la prolifération, l'apoptose et la différenciation cellulaires, ainsi que la croissance et l'homéostasie des tissus. La carence en l'un de ces éléments qu'elle soit due à un apport alimentaire réduit ou à une absorption ou une excrétion intestinale altérée, peut avoir des conséquences désastreuses sur l'issue de la grossesse, par exemple, une carence en vitamine B9 est à l'origine de défauts de fermeture du tube neural et une carence en iode provoque un retard mental chez le fœtus.

Bien qu'une alimentation saine et variée reste le moyen privilégié de satisfaire les besoins nutritionnels, certains besoins nutritionnels de la grossesse sont difficiles à satisfaire par le seul régime alimentaire. C'est pourquoi l'utilisation de suppléments peut être prescrite et les programmes d'enrichissement des aliments tels que l'iodation du sel, le lait enrichi en vitamine D et les pains et céréales enrichis en folates jouent également un rôle important pour aider les femmes à répondre aux exigences nutritionnelles accrues de la grossesse.

Des prescriptions systématiques d'association multi vitaminique et d'éléments minéraux sont recommandées pendant la grossesse ou même avant la grossesse afin que la femme reconstitue ses réserves : Acide folique, vitamine D, fer, iode....

Dans ce travail nous intéresserons aux besoins, causes, prévalence et conséquences de la carence, sur la mère et le fœtus, en éléments dont la supplémentation est indispensable et systématique pendant la grossesse.



***Première partie : Généralités sur
les éléments nutritifs et les besoins
en vitamines et en oligo-éléments
au cours de la grossesse***



CHAPITRE 1 : ELEMENTS NUTRITIFS

L'un des moyens d'améliorer la santé maternelle et fœtale consiste à maximiser l'état de santé de la femme au cours de la période de procréation, avant pendant et entre les grossesses.

Pendant toute cette période, il est important pour les femmes de bien s'alimenter. Une alimentation saine contribue au sentiment général de bien-être et constitue un facteur important, qui permet d'améliorer le potentiel de santé et de maintenir la qualité de vie au cours de ces différentes étapes. Elle peut réduire le risque de contracter diverses maladies chroniques comme le diabète.

Plus précisément, les bonnes habitudes alimentaires permettent d'assurer un apport nutritionnel suffisant pour favoriser une grossesse saine.

1 Apports énergétiques nécessaires pendant la grossesse :

La nutrition optimale recommandée aux femmes enceintes n'est pas formellement établie. Il est préférable de préconiser une alimentation équilibrée et adaptée aux besoins spécifiques assurant une croissance normale pour le fœtus.

La première moitié de grossesse correspond à une phase anabolique pour la mère, où la croissance du fœtus est faible, et où la mère constitue des réserves énergétiques.

La seconde moitié est une phase catabolique pendant laquelle le fœtus prélève une partie de l'énergie nécessaire à sa croissance sur les réserves maternelles.

1.1 Dépenses énergétiques nécessaire pendant la grossesse

Le coût énergétique de la grossesse est estimé à 75 000 kcal dont 15 000 sont liés à la croissance fœtale. Il en résulte une nécessaire adaptation des apports énergétiques pour faire face à cette charge supplémentaire. L'accroissement lié aux besoins propres de la mère tient au développement de la masse grasse, de l'utérus et des glandes mammaires et à la majoration de la dépense énergétique maternelle qui se traduit par une augmentation du métabolisme de repos conséquente après la 24^e semaine pour atteindre 20 % durant le dernier mois. À elle seule, cette augmentation de la dépense énergétique représente 45 % du coût théorique total de la grossesse.

Les besoins énergétiques de la femme enceinte sont fonction de plusieurs facteurs comme son âge, son activité physique, ses antécédents médicaux et son gain pondéral. Cependant, on estime qu'ils sont d'environ 2 200 à 2 900 kcal/jour contre 1 900 à 2 500 kcal/jour pour une femme non enceinte. Cela conduit à un surcoût de 100 à 150 kcal/jour au cours de la première moitié de la grossesse et de 250 kcal/jour pour la seconde [1].

2 Apports protidiques nécessaires pendant la grossesse

Les protéines jouent un rôle biologique à la fois structurel (kératine, collagène) et fonctionnel (enzymes, transport de protéines, hormones). Dans le monde, les principales sources de protéines sont les aliments d'origine végétale tels que les légumineuses, les céréales et les noix (57 % de l'apport quotidien), suivis des aliments d'origine animale tels que la viande (18 %) et les produits laitiers (10 %). La qualité des protéines est déterminée par leur digestibilité et leur capacité à satisfaire les besoins en azote et en acides aminés indispensables à la croissance, à la réparation et à l'entretien. Les sources de protéines animales sont considérées comme des "protéines complètes" car elles fournissent les neuf acides aminés indispensables, tandis que les sources végétales sont des "protéines incomplètes" car elles peuvent être déficientes en une ou plusieurs protéines indispensables telles que la lysine ou la thréonine [2].

Les femmes enceintes des pays développés déclarent consommer 14,7 % à 16,1 % de l'énergie totale sous forme de protéines, ce qui est suffisant selon les recommandations actuelles. Des ajustements du métabolisme des protéines se produisent dans les semaines qui suivent la conception afin de maintenir l'homéostasie maternelle tout en répondant aux demandes accrues du fœtus et en préparant la lactation. Des études sur le renouvellement des protéines du corps entier suggèrent que le renouvellement des protéines en début de grossesse est similaire chez les femmes enceintes et non enceintes, mais qu'une augmentation absolue de 15 % et 25 % de la synthèse des protéines se produit au cours des deuxième et troisième trimestres, respectivement. Des diminutions concomitantes des concentrations maternelles en acides aminés, de la synthèse de l'urée et de l'excrétion urinaire de l'urée se produisent au début de la gestation et restent faibles tout au long de la grossesse. Chez les individus bien nourris, ces changements physiologiques permettent de conserver les protéines et l'azote et favorisent l'accrétion protéique pour assurer un apport nutritif adéquat au fœtus [3].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé les besoins protéiques de la femme enceinte à 925 g, ce qui correspond à un gain de 1,2 g/j au 1er trimestre, 6,1 g/j au 2^e trimestre et 10,7 g/j au 3e trimestre nécessaire au développement des tissus maternofoetaux et au fonctionnement de l'organisme maternel, soumis à une prise de poids de 13,8 kg en moyenne.

Cet apport en protéines doit se faire uniquement par l'alimentation. Les suppléments alimentaires riches en protéines pourraient augmenter la mortalité néonatale (si la proportion de l'énergie fournie par les protéines est supérieure à 34 %) [3].

3 Apports lipidiques nécessaires pendant la grossesse

Les acides gras essentiels comprennent l'acide linoléique et l'acide alpha-linoléique ainsi que leurs dérivés à longue chaîne, l'acide arachidonique (AA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ces acides gras sont des composants structurels clés des membranes cellulaires et sont indispensables à la formation des tissus. Les sources alimentaires comprennent les poissons riches en huile comme le maquereau ou le saumon, ainsi que les suppléments d'huile de poisson (principalement des oméga-3). Au cours de la grossesse, les concentrations maternelles d'acides gras essentiels diminuent d'environ 40 %, les AA et le DHA diminuant respectivement de ~23 % et ~52 % au moment de la naissance. Par conséquent, l'apport alimentaire en acides gras, en particulier en acides gras polyinsaturés à longue chaîne tels que le DHA et l'EPA, est important pendant la grossesse pour répondre aux besoins de la mère et du fœtus en développement [2].

La Commission européenne a établi des recommandations sur la consommation de lipides pendant la grossesse après avoir développé des programmes de recherche sur le métabolisme lipidique périnatal et la nutrition précoce mais aussi en s'entourant des sociétés européennes de médecine périnatale, nutrition et métabolisme, et de gastroentérologie pédiatrique [3].

Ses conclusions sont les suivantes :

- ❖ La proportion de lipides dans l'alimentation de la femme enceinte et de la femme allaitante ne doit pas être différente de celle de la population générale.

- ❖ Les acides gras à longue chaîne polyinsaturés de la série n-3 (appelés « omégas 3») et l'AA doivent être déposés en quantité suffisante dans le cerveau et les autres tissus fœtaux pendant la vie fœtale et postnatale précoce. Plusieurs études ont démontré une association entre la consommation, pendant la grossesse et l'allaitement, d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne provenant de l'huile ou de poissons gras et le développement visuel et cognitif des enfants. L'apport quotidien en acides gras polyinsaturés est métabolisé en DHA pour agir sur les différents tissus fœtaux. Consommés à forte dose (1 g/j de DHA ou 2,7 g/j d'acides gras polyinsaturés de la série n-3), ils ne semblent pas nocifs et leurs effets bénéfiques apparaissent dès que leur quantité quotidienne dépasse 200 mg dans l'alimentation.
- ❖ Les femmes en âge de procréer peuvent atteindre ces taux de DHA en consommant des poissons de mer une à deux fois par semaine, incluant des poissons gras qui sont de bonnes sources d'acides gras polyinsaturés de la série n-3. Une large gamme d'espèces de poissons est possible ; néanmoins, les grands prédateurs tels que l'espadon ou le requin contiennent des taux élevés de méthyle de mercure qui s'avèrent particulièrement toxiques pour la croissance fœtale et le développement cérébral.
- ❖ La consommation d'un autre précurseur, l'acide alpha-linoléique, est beaucoup moins efficace pour la fixation du DHA sur le cerveau fœtal.
- ❖ En cas d'apport suffisant en acide linoléique, aucune preuve ne soutient une supplémentation systématique par acide arachidonique.
- ❖ Plusieurs études suggèrent que la consommation de poissons, de poissons gras et d'acides gras à longue chaîne polyinsaturés de la série n-3 entraîne une grossesse plus longue, un poids de naissance légèrement supérieur et un taux de prématurité plus faible bien que la signification de ces résultats ne soit pas encore comprise.
- ❖ Un dépistage des carences en lipides devrait être réalisé, de préférence au 1er trimestre, afin que les patientes concernées puissent bénéficier de conseils personnalisés.

4 Apports glucidiques nécessaires pendant la grossesse

Les glucides sont une importante source d'énergie, de vitamines, de minéraux et de fibres. L'Académie américaine de diabétologie recommande que 45 % à 65 % des calories soient issues des glucides. Une consommation minimale de 130 g/j est recommandée pour les femmes non enceintes contre 175 g/j pour les femmes enceintes. Cette augmentation de la consommation est nécessaire au développement et au fonctionnement du cerveau fœtal [3].

La grossesse constitue en effet une situation physiologique originale au cours de laquelle le métabolisme glucidique est profondément et progressivement modifié : l'hyperinsulinisme des deux premiers trimestres permet la constitution de réserves énergétiques maternelles (tissu adipeux). Au cours du 3^e trimestre apparaît une insulino-résistance des tissus maternels insulino-dépendants (rôle de l'hormone lactogène placentaire) qui favorise la croissance fœtale. La diminution du seuil rénal du glucose explique la glycosurie fréquemment constatée.

Une éventuelle inadaptation à ces besoins nouveaux entraîne une détérioration de l'équilibre glycémique. Une hyperglycémie maternelle et donc fœtale (diffusion transplacentaire facilitée) apparaît et est à l'origine, en partie au moins, de la macrosomie fœtale.

La glycémie à jeun est abaissée chez la femme enceinte entre 0,80 et 0,90 g/l. Les modifications physiologiques du métabolisme glucidique expliquent la mauvaise résistance au jeûne : d'où les phénomènes hypoglycémiques et l'augmentation des corps cétoniques, maximaux en fin de grossesse, qui auraient un effet délétère sur la fonction cérébrale de l'enfant.

Le tissu adipeux accumulé en début de grossesse est alors mobilisé : les acides gras, le glycérol et les corps cétoniques sont franchement élevés et fournissent à la mère l'énergie dont elle a besoin. Le glucose, lui, est épargné grâce à l'insulino-résistance périphérique de la mère au profit des tissus fœtaux. Le fœtus reçoit ainsi préférentiellement le glucose qu'il est incapable de produire car il ne possède pas les enzymes nécessaires à la néoglucogenèse.

Une carence prolongée en glucides entraîne un catabolisme protéique maternel au détriment de leur rôle plastique : chez les individus dénutris, la première urgence est l'apport de glucides pour protéger ces protéines.

Une glycémie élevée, surtout en période postprandiale peut, au contraire, être délétère pour le fœtus. Or les glucides sont les principaux nutriments qui font varier la glycémie postprandiale. Plus encore que la quantité totale de glucides, c'est le type de glucides ingéré qui fait varier la glycémie postprandiale.

En choisissant d'autres types de glucides, on pourrait contrôler la glycémie postprandiale tout en conservant un apport calorique glucidique suffisant. Les aliments source de glucides sont classés en fonction de leur indice glycémique. Un fort indice supérieur à 70 (pommes de terre, nouilles, dattes, bière, boissons au cola) signifie que l'aliment est fortement pourvoyeur d'hyperglycémie. Un faible indice inférieur à 55 (haricots, spaghettis, yogourts, pêches, pommes, oranges, ou jus de fruits frais, etc.) signifie que l'aliment est faiblement pourvoyeur d'hyperglycémie. Les aliments à faible indice glycémique sont à l'origine d'une élévation glycémique postprandiale significativement plus faible. Une méta-analyse des études utilisant des régimes à base d'aliments à faible indice glycémique chez des patientes non enceintes rapporte une diminution de l'hémoglobine glyquée (HBA1c) de 0,4 %, correspondant à une diminution de la glycémie supérieure à 1 g/l en moyenne [3].

5 Surveillance nutritionnelle pendant la grossesse

Il est essentiel, avant la conception, de repérer les erreurs alimentaires, de dépister et de compenser les déficits nutritionnels en particulier les carence en fer, iode, acide folique et vitamine D.

Cette démarche est d'autant plus nécessaire que le contexte est à risque : milieux défavorisés, adolescence, régimes restrictifs ou déséquilibrés, tabagisme, alcoolisme, déficit ou excès pondéral, diabète, antécédent d'anomalie du tube neural... le plus souvent, de simples conseils suffisent à rééquilibrer l'alimentation ; parfois une prise en charge spécifique doit être envisagée.

➤ Végétarisme :

Le végétarisme satisfait globalement l'ensemble des besoins à condition d'être conduit en respectant les principes de complémentarité entre céréales et légumineuses. En revanche, le régime végétalien qui exclut tout produit d'origine animale nécessite obligatoirement une supplémentation en vitamine B12 [4].

➤ Alcool

L'alcool exerce un effet toxique direct à l'origine du syndrome d'alcoolisme fœtal et favorise les déficits en folates, en vitamine A et en protéines. Toute consommation doit être prohibée[4].

➤ Caféine

Des niveaux élevés de consommation de caféine par la mère ont été associés à un risque accru de bébés de faible poids à la naissance et, dans certaines études, à des fausses couches. Les femmes enceintes ne doivent pas consommer plus de 200 mg de caféine par jour. Cela équivaut à environ deux cafés instantanés, bien que la teneur en caféine des aliments et des boissons varie selon les marques et les méthodes de préparation des aliments/boissons. La caféine se trouve le plus souvent dans le café, les thés, les boissons caféinées et le chocolat. Certains médicaments en vente libre contre le rhume, la grippe et la douleur contiennent également de la caféine [5].

➤ Tabagisme

Le tabagisme induit une diminution de la ration énergétique et une faible consommation de fruits et légumes [4].

Contamination des aliments :

➤ **Toxoplasmose :**

Provoquée par le protozoaire parasite *Toxoplasma gondii*, la toxoplasmose est une maladie à forte prévalence dans le monde entier, dont les effets à long terme pour le fœtus sont graves. La toxoplasmose congénitale, survenant chez la femme en cours de grossesse ou peu avant celle-ci, peut entraîner de graves séquelles fœtales, telles que retard mental, cécité, infirmité motrice cérébrale ou mortalité néonatale. Dans les pays où son incidence est élevée, ce sont jusqu'à trois à six nouveau-nés sur 1 000 qui, chaque année, sont atteints de toxoplasmose congénitale.

L'hôte de *Toxoplasma gondii* est la famille des Felidae, chez qui le parasite se reproduit par multiplication sexuée ; le chat élimine les oocystes dans les matières fécales. L'infection humaine peut se produire par différentes voies, notamment :

- La consommation de viande crue ou insuffisamment cuite contenant des oocystes de toxoplasme ;
- La consommation d'aliments ou d'eau contaminés par de la terre ou des matières fécales de chats contenant des oocystes ;
- Le contact avec des chats domestiques et sauvages infectés.

Les tests sérologiques à la recherche d'une primo-infection doivent être faits lors de la déclaration de la grossesse. En cas de séronégativité, il est demandé de ne pas consommer de viande crue, de laver à grande eau et d'éplucher légumes et fruits consommés crus, et d'éviter le contact avec les chats [3].

➤ **Listériose**

La listériose d'origine alimentaire, causée par la bactérie *Listeria monocytogenes*, est une maladie rare (un à dix cas par million d'habitants par an) mais grave et affichant des taux de létalité très élevés (20 % à 30 %). La listériose affecte les adultes, mais elle est particulièrement importante chez l'enfant à naître, et 40 % environ de tous les cas sont liés à la grossesse : cette affection peut entraîner des fausses couches, des accouchements prématurés, une morbidité et une mortalité néonatales.

Les aliments sont la principale voie de transmission de la listériose. Les aliments crus peuvent être contaminés par des microbes présents dans l'environnement (terre ou fumier) ou par des animaux asymptomatiques utilisés dans les aliments. En outre, des aliments cuits peuvent être à nouveau contaminés après transformation. *Listeria monocytogenes* est une bactérie particulièrement dangereuse car elle peut se développer aux températures de conservation au réfrigérateur. Parmi les aliments à haut risque, on peut citer la viande de charcuterie et les produits carnés prêts à consommer (par exemple les viandes et saucisses cuites, fumées et/ou fermentées), les fromages à pâte molle et les poissons ou fruits de mer fumés à froid [3].

➤ Métaux lourds (plomb et mercure)

L'exposition au plomb et au mercure est source de préoccupations dans de nombreuses régions du globe en raison des effets de ces métaux sur le développement du système nerveux. Le fœtus, le nourrisson et le jeune enfant y sont particulièrement sensibles. L'exposition du fœtus par le sang maternel ou le lait maternel peut entraîner des effets neurotoxiques pouvant se traduire par une diminution de l'intelligence et des problèmes comportementaux.

Les tajines marocains produisent un taux élevé de plomb, une étude marocaine l'a confirmé en analysant dix tajine neufs, ils ont trouvé des concentrations de plomb lessivable par les tajines de légumes acides telles que les citrons et les tomates varient entre 37 ppm à 47 ppm, ce qui est bien plus élevé que la concentration maximale autorisée de 5,0 ppm, par la réglementation sur les produits en céramique émaillée et en verre [6].

Les mesures de sécurité sanitaire préconisées par l'OMS pour réduire l'exposition au plomb consistent à :

- Laver soigneusement les fruits et les légumes
- Éviter d'utiliser des récipients en céramique aux couleurs vives, notamment lorsque les aliments sont acides ;
- Éviter les aliments contenus dans des boîtes soudées au plomb ;
- Éviter les produits alimentaires produits à proximité des routes fréquentées dans les pays où l'essence contient du plomb ou près de fonderies ou de zones contaminées par du plomb ;
- Lutter contre la présence de plomb à la source, par exemple en utilisant de l'essence sans plomb.

Le mercure, principalement sous forme de méthyl mercure, est présent en quantité dans la chair des grands prédateurs marins (requin, espadon ou marlin). Cette information doit être donnée aux patientes sans toutefois négliger les avantages d'une consommation régulière de poisson (apport d'acides gras polyinsaturés, protéines spécifiques et micronutriments indispensables).

CHAPITRE 2 : VITAMINE B9 (FOLATE) ET GROSSESSE

1 DEFINITION ET STRUCTURE CHIMIQUE DES FOLATES :

La vitamine B9 appartient au groupe B des vitamines hydrosolubles. Elle est considérée comme l'une des 13 vitamines essentielles. Elle ne peut être synthétisée de novo par l'organisme et doit être obtenue soit par l'alimentation, soit par une supplémentation [7].

La structure à double anneau du folate (acide ptéroylglutamique) a été isolée pour la première fois à partir du pigment des ailes des papillons, d'où le terme ptéridine qui est dérivé du mot grec *pteron* (aile). Le folate purifié a été isolé en 1941 à partir de quatre tonnes d'épinards et nommé d'après le mot latin *folium* (feuille) [8].

Les structures chimiques de la famille des folates comprennent un cycle ptéridine, de l'acide para-amino-benzoïque et un ou plusieurs résidus glutamate liés au gamma. Les folates dans la nature sont présents sous une forme réduite. Une unité de carbone comprenant un groupe méthyle, méthylène, méthényle, formyle ou formimino est attachée à la position N5, N10 ou aux deux positions de la structure du tétrahydrofolate (THF) (**figure1**).

L'acide folique (AF) est la forme oxydée monoglutamate, qui existe rarement dans la nature et en raison de sa stabilité chimique, sa biodisponibilité, et de sa plus grande disponibilité commerciale par rapport à la forme naturelle du folate, l'AF est la forme synthétique la plus couramment utilisée dans les suppléments et l'enrichissement des aliments.

Le folate présent dans les aliments se trouve principalement sous la forme polyglutamate, qui doit être hydrolysée en forme monoglutamate avant d'être absorbée [9,10].

Ces folates naturels sont susceptibles de subir une dégradation oxydative au cours de la transformation des aliments, dégradation favorisée par l'oxygène, la lumière et la chaleur. L'oxydation entraîne une division de la molécule en formes biologiquement inactives, dont le para-aminobenzoyl-glutamate est une forme majeure [10]. La cuisson détruira jusqu'à 80 % des folates présents.

Ni le folate ni l'AF ne sont métaboliquement actifs. Pour devenir métaboliquement actif, l'AF ou folate en monoglutamate doit d'abord être converti en dihydrofolate (DHF), puis en tétrahydrofolate (THF) par réduction enzymatique, un processus catalysé par l'enzyme DHF réductase (DHFR). Le THF est le composé parent de toutes les formes biologiquement actives

de folate. Le THF peut ensuite être converti en 5,10-méthylène-tétrahydrofolate (5,10-MTHF) et ensuite en 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF). Le 5-MTHF est une forme biologiquement active de folate et la forme la plus abondante dans le plasma, représentant >90% du folate. Le 5,10-MTHF est converti en 5-MTHF par l'enzyme méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [7,11].

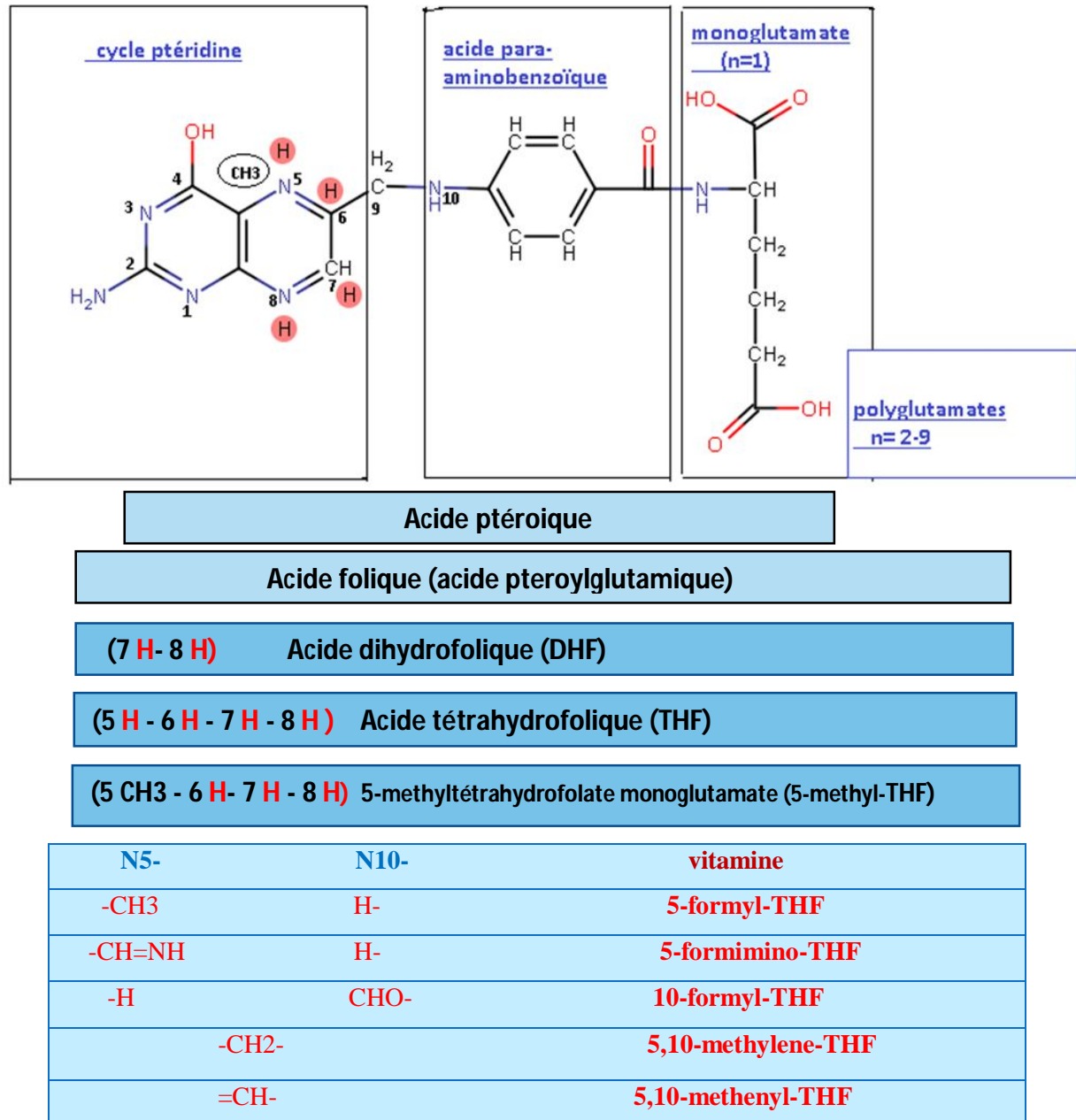


Figure 1: Structure chimique des folates [12]

2 METABOLISME DES FOLATES

2.1 Absorption des folates :

L'AF (ptéroylmonoglutamate) est absorbé tel quel, alors que les folates alimentaires se présentent généralement sous forme de polyglutamyle. Avant d'être absorbés, ils sont clivés en leur forme monoglutamyle par une glutamylhydrolase de la bordure en brosse, parfois appelée folate conjugase intestinale. Cette enzyme est une exopeptidase et est activée par le zinc [13–15]. L'absorption intestinale se fait à la fois par des mécanismes passifs et par des mécanismes de transport actif, le second processus prédominant dans l'intestin grêle proximal. L'absorption passive se produit principalement à des doses plus élevées de folate. Le transport médié par les transporteurs se fait par l'intermédiaire de trois systèmes, à savoir le transporteur de folate réduit (RFC, Reduced Folate Carrier), les récepteurs de folate et le transporteur de folate couplé aux protons (PCFT, proton-coupled folate transporter), qui transporte les folates oxydés et réduits avec une efficacité similaire [11].

Le transport intestinal des folates est un processus saturable dont le pH optimal se situe entre 5,5 et 6,0, ce qui explique pourquoi les antiacides semblent réduire l'absorption des folates [11].

Les monoglutamates de folates absorbés sont convertis en 5-MTHF pendant le transit à travers la muqueuse intestinale avant d'atteindre la veine porte hépatique. Le 5-MTHF entre dans la circulation plasmatique via le foie et, sous cette forme, est absorbé par les cellules via le transporteur de folates RFC et PCFT. Pour être retenu par la cellule et stocké dans le foie, le folate doit être converti en poly-glutamates [8].

Lorsque des doses élevées d'AF supérieures à 200 µg ou d'autres formes de folates sont consommées, certaines apparaissent inchangées dans la circulation périphérique [14].

La biodisponibilité de l'AF est proche de 100 % lorsqu'il est consommé à jeun. Bien que les informations sur la biodisponibilité du folate alimentaire et de l'AF consommés avec les aliments soient limitées, les meilleures estimations actuelles sont de 50 % (folate alimentaire agrégé) et 85 % (AF) [14].

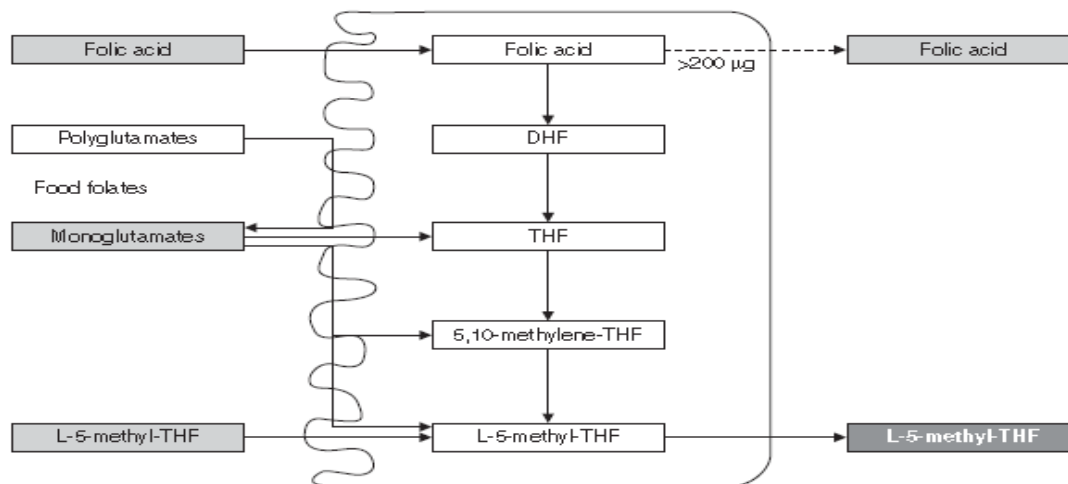


Figure 2: Absorption intestinale des folates [13]

Excrétion :

L'excrétion urinaire de folate intact ne représente qu'une très faible proportion de ce renouvellement. Plus de 99 % du folate tissulaire se trouve sous la forme polyglutamate. Le mécanisme réel du catabolisme est mal compris, mais il implique principalement un clivage au niveau de la liaison C9-N10 pour générer des para-aminobenzoylpolyglutamates et une fraction de ptérine. Les para-aminobenzoylpolyglutamates sont hydrolysés en monoglutamate par une glutamylhydrolase lysosomale, acétylés puis excrétés dans l'urine sous forme de N-acétyl-aminobenzoylmonoglutamate. La fraction ptérine est excrétée dans la bile et apparaît dans la matière fécale. Une partie du 5-MTHF est sécrétée dans la bile mais une grande partie est réabsorbée dans l'intestin (cycle enterohepatique). Une partie du folate intact est également excrétée dans les fèces et l'urine, la proportion dépend de la dose et des concentrations plasmatiques résultantes [13].

Le catabolisme de folate augmente progressivement pendant la grossesse. L'excrétion des catabolites du folate au cours du troisième trimestre de grossesse est plus de 2 fois supérieure à celle de femme non enceinte [16]

3 ROLE DE FOLATES :

Dans le métabolisme vivant, le folate agit comme un coenzyme, un transporteur de fractions actives ou de radicaux contenant un atome de carbone, appelés unités

monocarbonées. Cinq réactions principales de transfert d'un carbone se produisent dans la cellule : la conversion de la sérine en glycine, le catabolisme de l'histidine, la conversion de l'homocystéine en méthionine et la synthèse des bases nucléiques (thymidylate et purines) [17].

3.1 La conversion de la sérine en glycine

L'étape essentielle et primaire du métabolisme des folates est la conversion de la sérine, principal fournisseur d'unités monocarbonées, en glycine par la sérine hydroxyméthyltransférase, qui conduit à la conversion du THF en 5,10-MTHF. Ce dernier, par sa fonction de donneur d'unités monocarbonées, participe en même temps à la synthèse de la méthionine, de bases puriques et de thymidylate constituant la molécule d'ADN [18] (**figure 3**).

En cas de carence en AF, la glycine perd sa capacité à produire de la sérine, ce qui entraîne de nombreux problèmes, par exemple, un mauvais fonctionnement du cerveau et du système nerveux central. De plus, de nombreux processus à l'intérieur de l'organisme sont altérés, comme la fonction de l'ARN et de l'ADN, le métabolisme des acides gras, et la formation des muscles. La sérine est nécessaire à la production de tryptophane, un acide aminé qui intervient dans la fabrication de la sérotonine (régulateur d'humeur). Un faible taux de sérotonine ou de tryptophane a été lié à la dépression, la confusion, l'insomnie et l'anxiété. De plus, un faible taux de sérine entraîne une diminution de formation des anticorps et de performances du système immunitaire [17].

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

L'homocystéine est un acide aminé soufré issu du métabolisme de la méthionine. La réaction de méthylation de L'homocystéine en méthionine utilise le 5-MTHF comme donneur de méthyle une réaction catalysée par la méthionine synthase, une enzyme dépendante de la vitamine B12. Le 5-MTHF est généré par la 5,10-MTHF dans une réaction catalysée par l'enzyme MTHFR. La méthionine est ensuite converti en S-adenosyl-méthionine (SAM) donneur universel de méthyle. La SAM est le substrat de la quasi-totalité des réactions de méthylation, comme la méthylation des protéines, des acides nucléiques, des lipides, des neurotransmetteurs et la synthèse de la créatine [19](**figure 3**).

Après transfert du groupe méthyle, la SAM est convertie en S-adénosyl-homocystéine (SAH), hydrolysée par la S-adénosyl-homocystéine hydrolase (SAHH) en adénosine et homocystéine. Si les taux de 5-MTHF ou de vitamine B12 sont faibles, l'homocystéine s'accumule et comme l'équilibre de la réaction de la SAHH favorise la formation de SAM, une accumulation d'homocystéine peut conduire à l'accumulation de SAM, un puissant inhibiteur de nombreuses méthyltransférases.

Une concentration élevée de SAM a également été observée dans le plasma de femmes ayant des antécédents d'anomalies de fermeture du tube neural(AFTN) [19]

Il a été démontré que des taux plasmatiques d'homocystéine élevés peuvent doubler le risque de développer une démence, la maladie d'Alzheimer, et un risque cardio cérébro-vasculaire [20,21]. Des études ont également révélé une corrélation entre le taux élevé d'homocystéine et les complications de grossesse, telles que les avortements spontanés précoces [22].

Un taux élevé d'homocystéine dans le plasma peut résulter d'un statut inadéquat en folates, qui peut être réduit par une supplémentation en AF.

3.3 La synthèse des bases nucléiques (thymidine et purines)

- **La synthèse des bases puriques :**

Le THF va subir une conversion en 10-formyl-THF puis en 5,10-MTHF par l'action de l'enzyme trifonctionnelle tétrahydrofolate déshydrogénase. Le 10-formyl- THF va participer à la synthèse des purines (ADN et ARN) comme donneur de carbone. En cas de carence en folates, il y a une déficience des fonctions de la purine, ce qui signifie une déficience de la production d'ADN, et entraîne de nombreux problèmes dans l'organisme, puisque l'ADN est la base de tout processus [7] (**figure 3**).

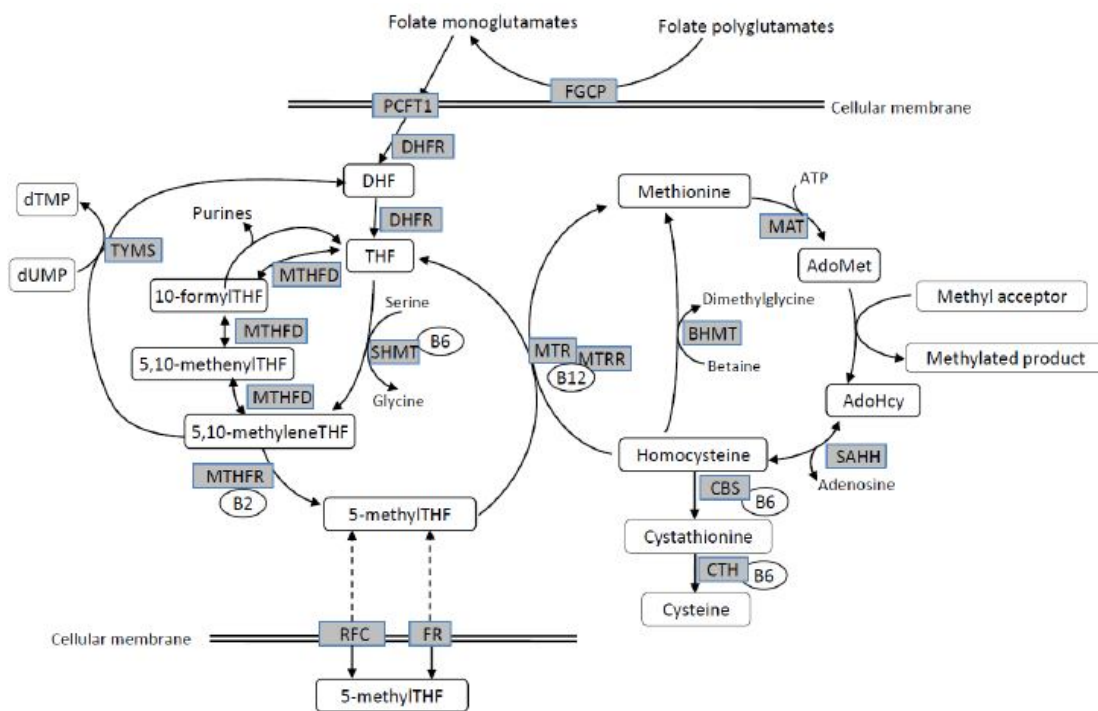
- **La synthèse du thymidylate :**

Le 5,10-MTHF est un coenzyme de la thymidylate synthétase lors de la méthylation de désoxyuridylylate monophosphate (dUMP) en thymidylate monophosphate (TMP). Un manque de synthèse du thymidylate est responsable des anomalies hématologiques, fréquemment observées dans les carences en folates [23](**figure 3**).

3.4 Le catabolisme de l'histidine

Une autre source alternative de carbone, considérée comme mineure, est le catabolisme de l'histidine. La conversion de l'histidine en acide glutamique passe par un intermédiaire métabolique, l'acide formiminoglutamique, dont la conversion en acide glutamique nécessite l'intervention du THF comme accepteur du radical formimine, une réaction catalysée par la formiminotransférase qui n'a lieu que dans le foie et les reins.

Le glutamate est un neurotransmetteur qui joue un rôle essentiel dans le processus d'apprentissage et de mémorisation dans le cerveau. Un faible taux de glutamate augmente la probabilité de souffrir de schizophrénie, de troubles cognitifs, de troubles neuropsychiatriques et de troubles anxieux [17].



AdoHcy, S-adénylhomocystéine ; AdoMet, S-adénylméthionine ; BHMT, bêtaïne-homocystéine méthyltransférase ; CBS, cystathionine β -synthase ; CTH, γ -cystathionase ; DHF, dihydrofolate ; FGCP, folyl poly- γ -glutamate carboxypeptidase ; FR, récepteur de folate ; MAT, méthionine adényltransférase ; MTHFD, méthylène-tétrahydrofolate déshydrogénase ; MTHFR, méthylène-tétrahydrofolate réductase ; MTR, méthionine synthase ; MTRR, méthionine synthase réductase ; PCFT1, transporteur de folate couplé aux protons ; RFC, transporteur de folate réduit ; SAHH, S-adénylhomocystéine hydrolase ; SHMT, sérine hydroxyméthyltransférase ; THF, tétrahydrofolate ; B2, vitamine B2 ; B6, vitamine B6 ; B12, vitamine B12.

Figure 3: Cycle de folate et métabolisme de l'homocystéine [24]

4 LES BESOINS EN FOLATES :

L'homme n'ayant pas la capacité de synthétiser les folates, doit les absorber à partir de l'alimentation. Cependant, son apport alimentaire quotidien est généralement inférieur à la dose recommandée.

Les besoins en folates varient selon l'âge, le sexe, la grossesse et l'allaitement. Pendant la grossesse, l'apport quotidien doit être élevé pour favoriser l'augmentation de volume sanguin, la croissance des tissus maternels et fœtaux.

La dose recommandée pour la femme enceinte est de 600 µg EFA par jour. Elle diminue le risque de maladies congénitales telles que les AFTN (400 µg EFA/j d'AF synthétique et 200 µg EFA/j de folate naturel).

Le tableau suivant présente les apports journaliers en folates (µg EFA/jour) actualisé en 2021 selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) [25] :

Tableau 1: Apports journaliers en folates

Groupes de population	AS	BNM	RNP	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	-	-	65 µg EFA/j	-
Nourrissons de 6 mois et plus	-	-	80 µg EFA/j	-
Enfants de 1 à 3 ans	90 µg EFA/j	120 µg EFA/j	-	200 µg EFA/j
Enfants de 4 à 6 ans	110 µg EFA/j	140 µg EFA/j	-	300 µg EFA/j
Enfants de 7 à 10 ans	160 µg EFA/j	200 µg EFA/j	-	400 µg EFA/j
Adolescents de 11 à 14 ans	210 µg EFA/j	270 µg EFA/j	-	600 µg EFA/j
Adolescents de 15 à 17 ans	250 µg EFA/j	330 µg EFA/j	-	800 µg EFA/j
Hommes et femmes de 18 ans et plus	250 µg EFA/j	330 µg EFA/j	-	1mg/j
Femmes susceptibles de devenir enceintes et femmes enceintes	600 µg EFA/j	-	-	1mg/j
Femmes allaitantes	380 µg EFA/j	500 µg EFA/j	-	1mg/j

AS : niveau d'apport journalier moyen observé dans une population en bonne santé apparente et considérée comme adéquat sur la base d'observations ou de données expérimentales.

BNM : apport d'un nutriment qui répond aux besoins quotidiens de la moitié des membres d'une population en bonne santé.

RNP : niveau d'apport d'un nutriment susceptible de répondre aux besoins quotidiens de presque toutes les personnes d'une population en bonne santé apparente.

LSS : dose supérieure qui ne doit pas être dépassée sauf circonstance particulière

EFA : équivalents en folates alimentaires. Les folates alimentaires naturels ont une biodisponibilité inférieure à celle de l'AF. Les EFA ont été introduits pour prendre en compte ces différences. Pour les apports combinés de folates alimentaires et d'AF.

5 LES SOURCES ALIMENTAIRES EN FOLATES :

Le mot folate est issu du mot latin *folium* qui signifie feuille. En raison de sa présence en forte concentration dans la plupart des légumes verts à feuilles, mais aussi présent dans les produits animaux tels que le foie, les abats, et les œufs.

L'AF quant à lui se trouve dans les aliments enrichis tels que les céréalière, les pâtes, la farine, le pain et dans les compléments [26].

Le foie est très riche en folates mais doit être évité pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre, car il est très riche en vitamine A et pourrait présenter un risque tératogène. Toutefois, après le premier trimestre, la femme enceinte peut consommer une portion de 75g de foie cuit par semaine, soit la taille d'une paume de main ce qui est considère comme sûr, cette quantité peut même contribuer à combler les besoins de la femme enceinte en fer et en vitamine A, surtout, si elle risque de souffrir d'une carence en ces nutriments[27] Le tableau suivant illustre la multitude des aliments où le folate est présent [28].

Tableau 2: Sources alimentaires de Folates

Produits animaux	Produits végétaux	Concentration en µg/100 g
Levure de boulangers déshydratée		2340
Foie de volaille cuit		1340
Levure alimentaire		697
Foie (dinde, veau, poulet, génisse, agneau) cuit		700-500
	Farine de pois chiche, fève sèche, haricot rouge sec, pois chiche sec	500-350
Pate de foie et de volaille, abat cuit	Blé dur, soja, basilic séché, haricot blanc sec, romarin séché, thym séché, cordon cru, lentille séché, tournesol graine, épinard cru	350-200
Œufs (jaune d'œuf cuit) livarot (fromage)	Epinard, brocoli cru, Asperge, germe de blé, scarole, laitue romaine cru, persil, fève à écosser fraîche, menthe, amande, noix, chou frisé cru.	200-100
Fromage de chèvre sec, camembert, Brie, rognons de bœuf et d'agneau cuit	Betterave rouge cru, fraises, cacahuète. Radis rouge, cresson, pistache, artichaut cru, petits pois, raisin sec, poivron, avocat, mangue, chou blanc et vert cru, cardon cru, carotte, melon, chou-fleur	100-50
Poissons, viandes, autres laitages	Agrumes, riz complet, tomate, pomme de terre, oignon...	<50

6 CARENCES EN FOLATES :

6.1 Dosage

Le dosage de folate est en général demandé avec celui de la vitamine B12 afin de diagnostiquer une anémie macrocytaire mais aussi chez les femmes qui envisagent une grossesse afin d'éviter les conséquences parfois très graves de leur carence.

La concentration sérique de folates reflète le statut et l'apport récent en folates. Ce paramètre est à prendre en compte dans l'interprétation du dosage, car des faux négatifs peuvent résulter d'une prise alimentaire récente alors qu'il existe bien une carence tissulaire. À l'inverse, des faux positifs ne sont pas rares (grossesse, intoxication alcoolique aiguë ou traitement antiépileptique, ou en cas de prélèvement hémolysé puisque la teneur en folates des érythrocytes est supérieure à celle du sérum). La plupart des laboratoires cliniques mesurent aujourd'hui les folates sériques par des tests compétitifs de la protéine de liaison des folates utilisant des systèmes de détection par chimioluminescence ou fluorescence.

Le taux de folate érythrocytaire donne une évaluation du statut en folate du tissu pendant la durée de vie des globules rouges et est donc considéré comme un indicateur du statut en folate à plus long terme que le dosage du folate sérique. Le dosage ne dépend donc pas ou très peu d'une prise récente de folates ou d'AF et est globalement proportionnel aux réserves hépatiques. Cependant, sur le plan pratique, il n'est pas montré de façon claire que ce dosage apporte beaucoup plus que le dosage des folates sériques dans le diagnostic d'une carence, en dehors d'une population de patients macrocytaires. Une étude récente a également suggéré que la mesure du folate sérique pourrait être meilleure que celle du folate érythrocytaire car elle est affectée par moins de variables pré-analytiques et analytiques.

L'homocystéine est également un bon marqueur du statut global des folates ; des valeurs élevées étant bien corrélées aux situations de carence, reflétant l'inhibition de la conversion de l'homocystéine en méthionine. Cependant, le dosage n'est pas spécifique et est également augmenté dans les carences en cobalamines et dans beaucoup d'autres situations, telles que l'insuffisance rénale par exemple.

Tableau 3: Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges

	Taux plasmatique /sériques en folate ng/ml (nmol/l)	Taux érythrocytaire en folate ng/ml (nmol/l)
Taux élevés	<20 (<45,3)	
Carence en folates Valeurs révisées en 2005	< 3 (< 6,8) <4 (<10)	<100 (<226,5) <151 (<340)
Carences possibles en folates	3-5,9 (6,8-13,4)	
Intervalle normal	6-20 (13,5-45,3)	

6.2 Etiologies des carences en folates

Les principales étiologies de carences en folates sont :

6.2.1 Les carences d'apport :

Une alimentation pauvre en fruits et légumes frais et en céréales enrichies est la principale cause de carence en folates [29].

Les folates alimentaires sont relativement instables à l'oxydation et à la chaleur, de sorte que des pertes importantes peuvent se produire pendant la préparation et la cuisson des aliments. L'ébullition détruit 50 à 80% des folates dans les légumes verts et 50% dans les légumineuses [30].

6.2.2 Carences par excès d'utilisation des folates :

Elles sont observées dans des situations physiologiques et pathologiques

➤ Grossesse :

Pendant la grossesse, les besoins en folate augmentent de 400 à 600 µg/jour afin d'assurer la croissance du fœtus et du placenta en raison de son rôle essentiel dans la synthèse de l'ADN et la réplication cellulaire [31], et il existe des preuves d'un catabolisme maternel accru des folates au fur et à mesure de la grossesse, coïncidant avec des périodes de prolifération cellulaire rapide. Ce doublement des besoins en folate pourrait entraîner un statut négatif en folate chez les femmes qui ne reçoivent pas de supplément de folate pendant la

grossesse, et pourrait contribuer de façon substantielle au développement d'une carence en folate clinique. Une augmentation de la clairance du folate dans le plasma maternel et une augmentation de l'excrétion urinaire du folate ont également été rapportées, mais il est peu probable qu'elles diminuent substantiellement les réserves maternelles. De courts intervalles entre les grossesses peuvent également contribuer à l'appauvrissement du statut en folate de la mère, ce qui entraîne des résultats défavorables lors des grossesses suivantes [32].

➤ **Allaitement :**

Les concentrations de folates dans le lait maternel sont relativement bien maintenues même lorsque l'apport et le statut de la mère sont faibles. Ainsi, la lactation, surtout si elle est prolongée, peut-être une cause de déplétion en folates chez certaines femmes dans les pays en voie de développement [30].

➤ **Maladies de la peau (psoriasis, dermatite exfoliatrice) :**

Le renouvellement rapide de la peau dans le cas du psoriasis et l'utilisation accrue de folates qui en découle entraînent des taux de folates faibles [33]. Une carence en folates peut également se produire dans le cas d'une dermatite exfoliatrice chronique, dans laquelle on observe une perte de folates de 5 à 20 mg/j.

➤ **Troubles hématologiques et prolifération maligne :**

L'anémie hémolytique congénitale ou acquise s'accompagne d'une consommation excessive d'AF, qui est liée à une augmentation de la production de globules rouges causée par une hémolyse périphérique excessive. Les patients atteints de ce type d'anémie bénéficient généralement d'une supplémentation en AF. Une consommation excessive est également observée lors d'une pathologie maligne, mais dans ce cas, la supplémentation en vitamines est discutée car elle peut favoriser la propagation de la tumeur [34].

6.2.3 Malabsorption de folate :

Les folates sont absorbés dans le jéjunum par des mécanismes de transport actifs et passifs à travers la paroi intestinale. Par conséquent, des maladies telles que la maladie cœliaque, le syndrome de l'intestin court, l'amyloïdose, le pontage gastrique ou l'insuffisance

vasculaire mésentérique peuvent inhiber l'absorption des folates et entraîner une carence. Un pH élevé, comme dans le cas de l'achlorhydrie, peut également entraîner une mauvaise absorption des folates [35]. Une autre entité susceptible d'entraîner une carence en folates est la sprue tropicale, une maladie malabsorptive idiopathique endémique aux Caraïbes, dans le sud de l'Inde, dans certaines régions d'Afrique du Sud et en Asie du Sud-Est [36].

6.2.4 Carence médicamenteuse :

Les médicaments connus pour altérer le statut des folates sont les suivants :

Les analogues du folate : comme le méthotrexate, pemetrexed, proguanil, pyriméthamine, triméthoprime) entraînent une rupture de l'importante voie cyclique dans laquelle l'AF joue un rôle critique dans la transformation de la DHF en THF. Chacun de ces médicaments a en commun la capacité de se lier à l'enzyme DHFR, inhibant ainsi la réduction de La DHF en THF. De cette façon, une véritable carence en AF réduit est produite. Cliniquement, ce défaut généré par l'analogue du folate peut être corrigé par l'administration d'AF réduit sous forme d'acide folinique (10-formyl-tétrahydrofolate), puisque l'AF réduit dépasse le blocage de la voie causé par l'analogue du folate [37].

Les antiépileptiques : altèrent le métabolisme du folate, diminuent les concentrations plasmatiques de folate et sont certainement les médicaments les plus puissants qui entraînent le développement d'AFTN. Les effets indésirables semblent être causés par l'altération de l'absorption du folate, l'interaction compétitive entre les co-enzymes du folate et les médicaments, et une demande accrue de folate comme co-enzyme pour l'hydroxylation des antiépileptiques [38].

La sulfasalazine : est un médicament anti-inflammatoire intestinal et l'un de ses effets secondaires est l'inhibition de l'absorption et du métabolisme des folates si elle est administrée par voie orale et peut par conséquent entraîner une carence en folates.

Les contraceptifs oraux : diminuent le taux de folate systémique, ce qui a été confirmé par une méta-analyse de 27 études, comportant 2831 femmes indiquant que les femmes sous contraceptifs oraux peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'AF pour atteindre les concentrations protectrices nécessaires [39]. En 2012, un contraceptif oral enrichi en folate a

été mis en vente sur certains marchés afin de réduire le risque d'AFTN chez les femmes susceptibles de tomber enceintes pendant l'utilisation d'un Contraceptif oral ou peu après son arrêt [40].



Figure 4: Contraceptif oral fortifié en folate qui contient 3 mg de drospirénone 0.02 mg d'éthinylestradiol 0.451 mg de lévoméfolate de calcium (acide folique). Non commercialisé au Maroc.

6.2.5 Mutation génétique : polymorphisme C677T MTHFR

Comme nous l'avons vu précédemment, la MTHFR est une enzyme cruciale dans la voie folate/homocystéine. Elle catalyse la conversion du 5,10-MTHF en 5-MTHF, qui donne un groupe méthyle pour la conversion de l'homocystéine en méthionine. Un certain nombre de polymorphismes nucléotidiques simples sont signalés dans le gène MTHFR, mais la mutation C677T est la plus courante et la plus importante sur le plan clinique [41]. L'expression de ce polymorphisme C667T entraîne la synthèse d'un mutant thermolabile de l'enzyme MTHFR qui devient moins actif à des températures de 37 ou plus. En conséquence, la conversion du 5,10-MTHF en 5-MTHF et le métabolisme de l'homocystéine en méthionine sont altérés, ce qui entraîne une augmentation de l'homocystéine sanguine et une diminution du 5-MTHF [42].

La distribution de ce polymorphisme varie considérablement dans le monde. Dans la population européenne, jusqu'à 12% sont homozygotes (TT), 43% hétérozygotes (CT) et 45% de type sauvage (CC). La fréquence des homozygotes TT est plus faible dans la population afro-américaine (1%) et plus élevée dans la population hispanique, atteignant jusqu'à 30% [11].

Une étude qui a été menée au Maroc sur une population de 400 sujets montre que 214(53,5%) sont de type sauvage (CC) et 139(34.75%) sont hétérozygote (CT) et 47(11.75%) sont homozygotes [43].

Les personnes qui métabolisent mal le folate sont homozygotes présentent environ 30% de l'activité enzymatique trouvée chez les personnes présentant la variante de type sauvage alors que les hétérozygotes présentent environ 65% de l'activité enzymatique de type sauvage [7]

6.2.6 Alcoolisme chronique :

La carence en folates, mise en évidence par un faible taux de folates sériques ou érythrocytaires et des concentrations élevées d'homocystéine, est fréquente chez les patients alcooliques chroniques. De multiples facteurs contribuent à provoquer une carence en folates dans l'alcoolisme chronique. Il s'agit notamment d'un faible apport en folates, d'une mauvaise absorption des folates due à une transcription altérée du transporteur intestinal de folates, une altération du cycle enterohépatique, et l'altération du stockage hépatique du folate [44].

6.3 Les conséquences de la carence en folate :

Les folates sont essentiels au développement normal du fœtus. Comme on a vu précédemment Cette vitamine joue un rôle central dans la synthèse et la méthylation des nucléotides impliqués dans la multiplication cellulaire et la croissance des tissus. La carence en folate peut avoir des conséquences graves pour la mère et le fœtus.

6.4 Les conséquences cliniques chez la mère :

6.4.1 Anémie macrocytaire mégaloblastique :

La déficience en folates se traduit par un type d'anémie dans lequel les faibles taux d'AF entraînent une macrocytose et le développement d'une moelle osseuse mégaloblastique [45].

L'anémie mégaloblastique de la grossesse est généralement secondaire à une carence en folates. Jusqu'à un tiers de toutes les grossesses dans le monde sont compliquées par une carence en folates en raison des quantités élevées de folates dont a besoin le fœtus en développement. L'incidence est huit fois plus élevée dans le cas des gestations multiples et

semble être accrue dans le cas des grossesses chez les adolescentes et des gestations successives rapprochées [46]. Les signes cliniques s'accompagnent d'une neuropathie périphérique avec ou sans signes médullaires ainsi que de troubles intellectuels et psychiatriques. Certaines manifestations cutané-muqueuses peuvent également être présents tels que des glossites, des ulcérations ou un ictère, l'atrophie vaginale et les infections urogénitales à répétition liées à une défaillance de la barrière muqueuse de l'appareil urinaire et les retards de cicatrisation [47].

6.4.2 Blocage de l'hématopoïèse avec pancytopénie :

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

6.4.3 Avortements spontanés :

Une fausse couche spontanée (avortement spontané) : correspond à l'interruption naturelle d'une grossesse (interruption involontaire, expulsion de la mère) avant le terme de 20 semaines de grossesse (ou 22 semaines d'aménorrhée) ou un fœtus pesant moins de 500 g (selon l'OMS). La fréquence des fausses couches spontanées dans la population générale est d'environ 12 à 15% des grossesses. La plupart d'entre elles surviennent avant 12 semaines de grossesse.

De faibles niveaux de folates plasmatiques ont été associés à un risque accru d'avortement spontané précoce. Une étude suédoise sur les avortements spontanés menée entre 1996 et 1999, qui a mesuré les folates plasmatiques chez 468 cas et 921 témoins appariés entre 6 et 12 semaines de gestation, est particulièrement intéressante. Comparativement aux femmes dont le taux de folate plasmatique se situait entre 2,20 et 3,95 ng/ml, les femmes ayant un faible taux de folate présentaient un risque accru d'avortement spontané, tandis que les femmes ayant un taux de folate plus élevé ne présentaient pas de risque élevé d'avortement spontané [48].

L'homocystéine, reflète un apport insuffisant en folates ou un métabolisme anormal des folates. un certain nombre d'études ont révélé une corrélation entre le taux élevé de l'homocystéine et la perte spontanée de grossesse avant les 20 premières semaines de gestation [49–52]

La carence en folates et les taux sériques élevés d'homocystéine sont également associés à d'autres complications telles que le décollement placentaire, qui est un syndrome obstétrical à haut risque pour la mère et le fœtus, et la prééclampsie [22,32].

6.5 Conséquences cliniques chez le nourrisson :

6.5.1 Prématuration :

La carence en folates est également associée à une incidence accrue d'accouchement prématuré, de retard de croissance fœtale et d'insuffisance pondérale à la naissance, autant de problèmes qui comptent parmi les plus graves affectant la morbidité et la mortalité infantiles dans le monde entier [32,53].

Dans une étude portant sur plus de 2 000 femmes enceintes, un faible taux de folates sériques ou érythrocytaires au deuxième trimestre était associé à un risque presque doublé de naissance prématurée [54]. Dans une autre étude portant sur 683 mères et 614 nouveau-nés, le folate érythrocytaire de la mère en début de grossesse était un déterminant important du poids de naissance du nourrisson [55].

6.5.2 Malformations congénitales :

Les faibles taux de folates sont liés à de graves malformations congénitales telles que les fentes orofaciales (FOF), les malformations cardiaques congénitales (MCC), les AFTN et d'autres anomalies congénitales [12]

6.5.2.1 Les anomalies de fermeture du tube neural :

Les AFTN sont des malformations congénitales les plus fréquentes après les malformations cardiaques résultant d'un défaut de fermeture du tube neural survenant entre le 23^e et le 27^e jour de la vie embryonnaire. Cette période correspond à la phase de neurulation de l'embryogénèse [56,57].

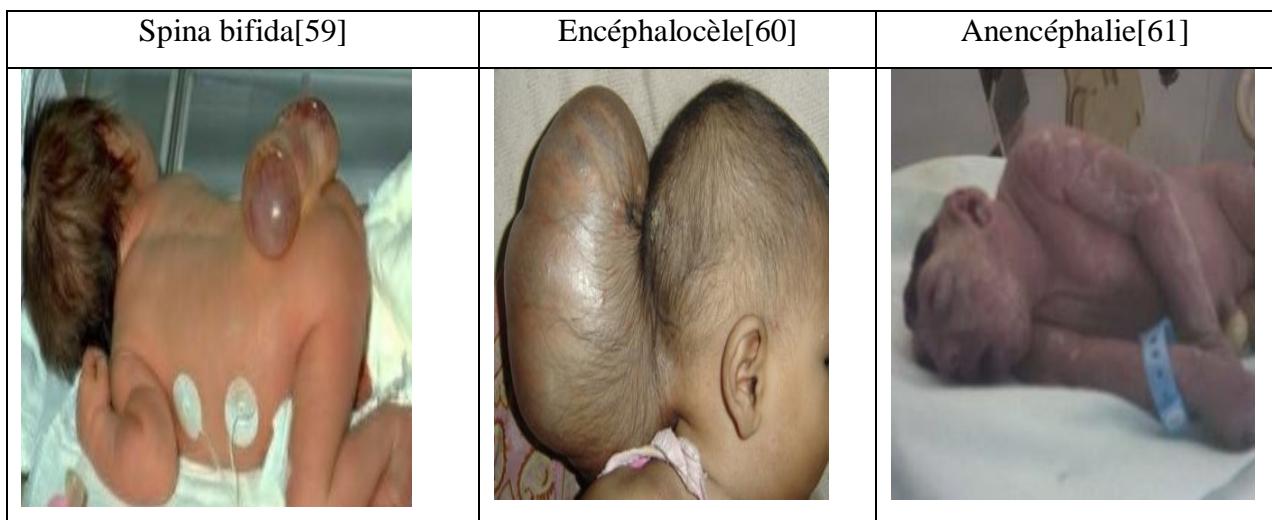
Cet accident peut survenir à tous les niveaux de la plaque neurale, de l'extrémité rostrale (céphalique) à l'extrémité caudale, sur une étendue variable. Il en résulte des anomalies du tissu nerveux correspondant (cérébral ou médullaire), ainsi que des méninges, des structures osseuses (vertèbres ou crâne) et des téguments [58].

Les anomalies de fermeture du tube neural comprennent [57] :

- Exencéphalie / anencéphalie : est une anomalie de fermeture du neuropore antérieur avec le tube neural à l'état de tube neural, avec une protrusion extracrânienne du cerveau. Ce dernier va souffrir d'agression et de délabrement dû au contact avec le liquide amniotique pour provoquer une anencéphalie.

- Myéломéningocèle / spina bifida : anomalie de fermeture des cordons plus ou moins étendue, entraînant l'ouverture des arcs postérieurs de la colonne thoracique, lombaire ou sacrée.

- Encéphalocèle / méningocèle : est un défaut de développement du mésoblaste entraînant une ouverture du crâne avec hernie des méninges. Elle peut être occipitale, pariétale ou fronto-ethmoïdale.



La principale cause des AFTN est la perturbation de la croissance cellulaire dans le neuroépithélium. Bien entendu, une croissance cellulaire rapide nécessite une synthèse suffisante d'acides nucléiques. Il est intéressant de noter que le folate est utilisé comme source pour la synthèse des acides nucléiques. De plus, le système de clivage de la glycine est essentiel

Pour la synthèse des acides nucléiques à partir du folate, et il est très fortement exprimé dans les cellules neuroépithéliales, ce qui suggère que ces cellules à forte prolifération ont besoin d'une synthèse suffisante des acides nucléiques et de quantités élevées de folate. Ainsi le folate est efficace pour prévenir [62].

Des études ont montré la corrélation entre des taux faibles en AF et la survenue des AFTN. La concentration érythrocytaire de folates des mères d'enfants atteints d'AFTN est en moyenne très inférieure (294 µg/L) à celle des témoins (399 µg/L) [63].

6.5.2.1.1 La prévalence des AFTN

La prévalence des AFTN est de 10,26 pour 10 000 naissances en Europe et dans le monde, les AFTN touchent 323 904 nourrissons et provoquent 88 000 décès chaque année, en plus de laisser 8,6 millions de personnes handicapées, et elles sont à l'origine de 29 % des décès néonataux dans les pays à faible revenu [57,64].

Au Maroc, la situation épidémiologique de l'AFTN est restée longuement mal connue à cause de l'indisponibilité des données nationales. Pour remédier à cette situation, le Ministère de la Santé a mis en place en 2012 un système de notification des AFTN au niveau des maternités des hôpitaux publics dans le cadre du programme national de lutte contre les déficiences en micronutriments. A ce jour, aucune analyse des données de notification n'a été effectuée [64].

3 études ont été menées dans 2 régions au Maroc pour étudier la situation épidémiologique des AFTN. Une étude dans la province de Kénitra et 2 études à Rabat :

Une étude a été menée dans la province de Kenitra à travers l'analyse des données recueillies entre 2012 et 2015 dans le système de notification provincial mis en place dans les deux maternités de la province. Sur les 52 785 naissances notifiées entre 2012 et 2015, 55 cas présentaient une AFTN, ce qui correspond à une prévalence globale sur quatre ans de 10,5 cas pour 10 000 naissances. L'anencéphalie est largement prédominante par rapport au spina bifida avec 69% de l'ensemble des cas notifiés [64].

Une étude prospective cas-témoins a été menée au centre de référence en néonatalogie et nutrition de l'hôpital d'enfants de Rabat, entre janvier 2008 et décembre 2011. 68 cas de AFTN ont été inclus. La prévalence moyenne parmi les naissances vivantes a diminué, passant de 21,78 en 2008 à 12,1 cas pour 10 000 naissances vivantes en 2011. Quatre-vingt-cinq pour cent des AFTN étaient isolés. Les malformations retrouvées étaient l'anencéphalie (45 cas), le spina bifida (22 cas) et l'encéphalocèle (1 cas) [65].

La figure suivante illustre la prévalence des AFTN durant ces 4 années :

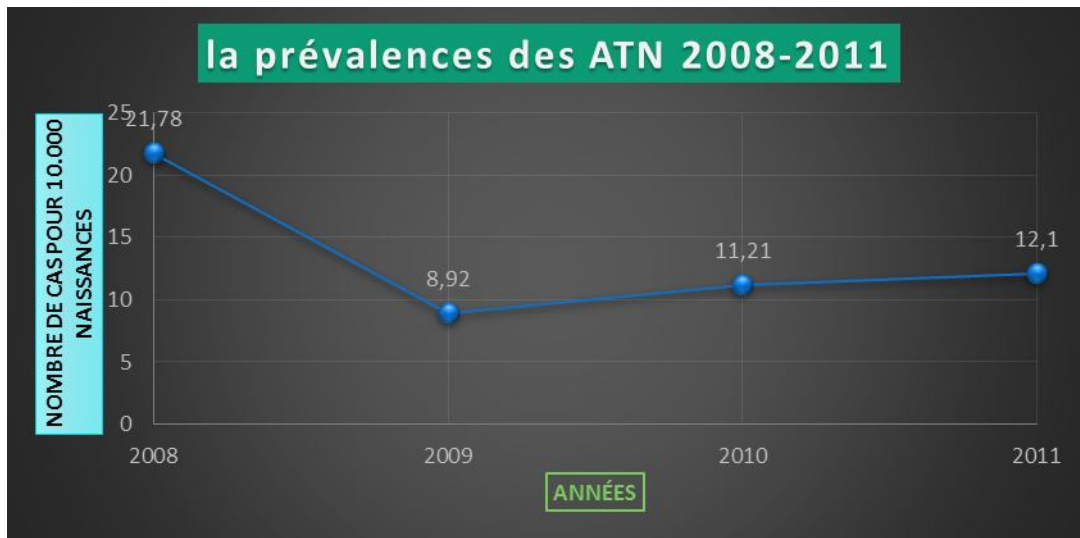


Figure 5: le taux d'incidence d'annuelle des AFTN à l'hôpital d'enfants de Rabat [65]

La diminution observée des AFTN après 2008 au Maroc est probablement due à la mise en place, depuis 2008, par le ministère de la santé, d'une stratégie de supplémentation visant à fournir à chaque femme enceinte 400 µg d'AF et une dose quotidienne de 5 mg à chaque femme sous traitement antiépileptique ou ayant des antécédents d'AFTN (ayant donné naissance à un bébé atteint d'une AFTN, ou des cas d'AFTN dans sa famille) 2 mois avant la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse [66].

Une étude prospective, basée sur la notification de tous les cas présentant une anomalie d'AFTN isolée ou associée à d'autres anomalies au sein de la maternité et de l'hôpital de santé reproductive " Les Orangers " à Rabat du 1er janvier 2011 au 30 juin 2016. Durant cette période 43 923 naissances ont été enregistrées dont 44 cas d'anomalies du tube neural, soit un taux d'incidence de 10 pour 10 000 naissances. Ces anomalies comprenaient l'anencéphalie (50%), le spina bifida (38,6%) et l'encéphalocèle (11,4%). Un quart des mères n'a bénéficié d'aucun suivi médical pendant la grossesse tandis que 59% n'ont pas pris de supplémentation en AF pendant le premier trimestre de la grossesse et aucune d'entre elles n'a pris de l'AF pendant la période périconceptionnelle [57]. et une autre étude a été menée en Algérie a révélé que 86% des mères dont les fils étaient atteints d'AFTN n'ont pas pris de supplémentation

préconceptionnelle en AF [67]. Comme le montrent ces études le taux de consommation d'AF avant la conception est également faible chez les femmes. Par conséquent, la stratégie de prévention mise en place par le ministère de la Santé devrait être renforcée en généralisant et en imposant une supplémentation précoce en AF pendant la période préconceptionnelle, et en surveillant les grossesses. Les professionnels de santé, y compris les pharmaciens, devraient sensibiliser les femmes à l'importance de consommer des aliments riches en folates et à l'intérêt de la supplémentation en AF afin de réduire la mortalité, la morbidité et les handicaps associés aux AFTN.

La figure suivante illustre le taux d'incidence annuelle des AFTN à l'hôpital de maternité et de santé reproductive "Les Orangers" de Rabat, Maroc :

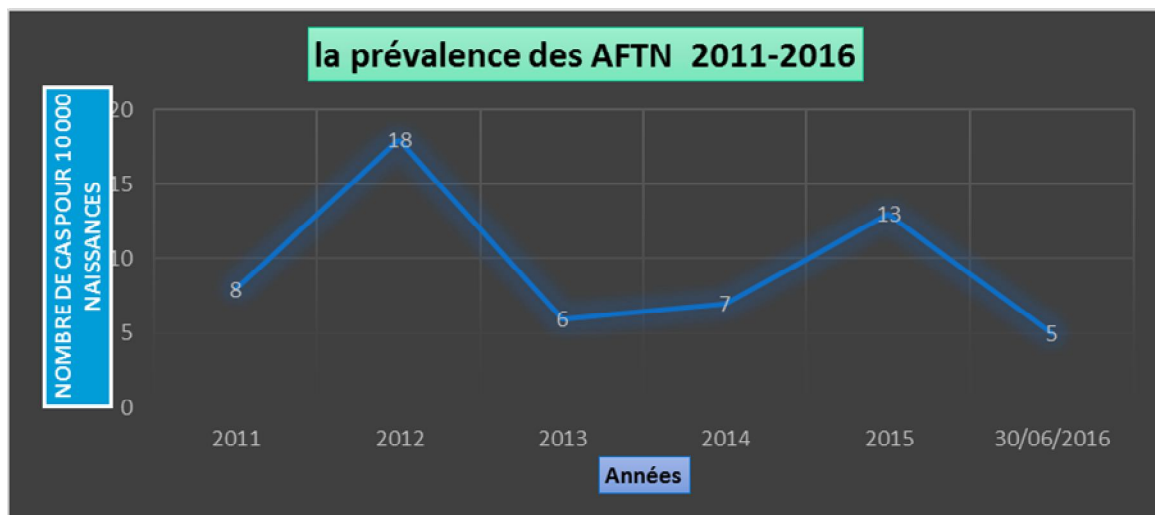


Figure 6: Taux d'incidence annuelle des AFTN à l'hôpital de maternité et de santé reproductive Les Orangers Rabat Maroc [57]

Tableau 4: Tableau comparatif des taux de prévalence des AFTN pour 10 000 naissances dans différents pays du monde [61,68–75]

Pays et période d'études	Taux de prévalence des AFTN par 10 000
Algérie :	
2004-2006	75.3
2012-2013	15.8
En Europe 2013-2019 :	10.26
• France (Paris) - (Auvergne) - (Bretagne)	11.62 – 11.51 – 14.98
• Suède	8.03
• Espagne (Pays basque) – (Navarre) – (Valence)	11.99 – 10.45 – 6.26 18.09
• Ukraine	10.66
• Portugal	5.38
• Italie	
• Allemagne (Mayence) – (Saxe-Anhalt)	9.20 - 6.09
Inde 2011 – 2012	17.9
Chine 2006 -2012	11.7
Japon 2014 et 2015	8,38 pour 2014 et 8,74 pour 2015
Turquie 2003 – 2004	35.8
Iran 1998 – 2005	25.4
Canada 2004 – 2007	4

6.5.2.1.2 L'enrichissement des aliments en acide folique et la réduction du taux de prévalence des AFTN :

En 1996, la Food and Drug Administration a autorisé l'enrichissement des aliments en AF aux États-Unis, qui est devenu obligatoire en 1998 pour corriger l'insuffisance alimentaire en folate [76]. Les graines et les céréales ont été enrichies en AF à une concentration de 1,4 mg/kg afin d'augmenter la consommation moyenne des femmes en âge de procréer d'environ 0,1 mg par jour et le Canada a suivi la même politique, 1,5 mg/kg de céréales, la même année. De nombreux autres pays, dont tous les pays d'Amérique du Nord, l'Australie et la majorité des pays d'Amérique du Sud, ont mis en place des politiques similaires. L'enrichissement des aliments a augmenté de manière significative les folates sériques et érythrocytaires chez les femmes en âge de procréer et a diminué la prévalence de faibles concentrations de folates. Un " effet secondaire positif " a également été observé avec la fortification : la diminution des concentrations plasmatiques d'homocystéine totale dans la population, un facteur de risque cardiovasculaire. De nombreuses études ont évalué la prévalence des AFTN avant et après l'enrichissement des aliments, et les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5: Prévalence des AFTN avant et après l'enrichissement des aliments [77–87]

Région/Etat	Période étudiée		Taux de prévalence total des AFTN (/10.000 Naissances)		Pourcentage de réduction
	Avant l'enrichissement	Après l'enrichissement	Avant l'enrichissement	Après l'enrichissement	
Etats-Unis	1995-1996	1999-2000	7.1	5	30%
Canada	1993-1997	2000-2002	15.8	8.6	46%
Chili	1999-2000	2001-2002	17	10.1	41%
Chili	1982-1991	2001-2002	15.7	8.0	49%
Afrique du Sud	2003-2004	2004-2005	14.1	9.8	31%
Jordanie	2000-2001	2005-2006	18.5	10.7	49%
Québec	1992-1997	1998-2000	7.6	5.6	32%
Ontario	1994-1997	1998-2000	11.3	5.8	49%
Nouvelle-Ecosse	1991-1997	1998-2000	25.8	11.7	55%
Terre-Neuve-et-Labrador	1991-1997	1998-2001	43.6	8.6	78%
Costa Rica	1996-1998	1999-2000	97	63	35%

La somme de toutes ces études prouve que l'enrichissement en AF réduit l'incidence des AFTN. C'est une politique qui devrait être adoptée dans les pays en développement où la plupart des grossesses ne sont pas planifiées.

6.5.2.2 Les malformations cardiaques congénitales (MCC) :

Les MCC sont des anomalies structurelles du cœur et des grands vaisseaux. Elles sont les plus courantes de toutes les anomalies congénitales et représentent un problème de santé majeur à l'échelle mondiale. La morphogenèse du cœur est un processus complexe, dont la perturbation peut produire toute une série de malformations cardiaques allant de l'inoffensif au fatal. En outre, les coronaropathies sont responsables de la majorité des décès dus à des anomalies congénitales dans l'enfance. La prévalence est estimée à 80 pour 10.000 naissances [88]

Bien que l'étiologie des malformations cardiaques ne soit pas connue, des études de population ont suggéré un certain nombre de facteurs susceptibles d'augmenter le risque de malformations cardiaques. L'un de ces facteurs est la carence en folates chez la mère [89].

L'AF joue un rôle très important dans le développement du système cardiovasculaire. Un apport insuffisant de cette vitamine ou une anomalie génétique telle que le polymorphisme C677T MTHFR, entraîne des perturbations biochimiques se traduisant par une hypométhylation de l'ADN et une hyperhomocystéinémie, qui peuvent contribuer au développement de maladies coronariennes.

Une concentration élevée d'homocystéine chez la mère est associée à un risque accru d'avoir un enfant atteint d'une maladie coronarienne. De plus, de faibles apports maternels en folates affectent de façon négative le développement cardiovasculaire embryonnaire. Des études ont montré que les femmes ayant eu des enfants présentant des anomalies cardiaques congénitales présentaient des concentrations plasmatiques d'homocystéine plus élevées que les femmes n'ayant pas de tels antécédents[88,90]. Il a été rapporté que l'utilisation des antagonistes du folate pendant le premier trimestre de la grossesse augmentent le risque de coronaropathie congénitale [91].

Dans une cohorte de 26 grossesses présentant une coronaropathie isolée et 116 grossesses normales montré que 50 % de ces anomalies cardiaques congénitales isolées étaient associées soit à la mutation C677T du MTHFR chez le fœtus, soit à des taux élevés d'homocystéine dans le liquide amniotique, soit aux deux [92].

6.5.2.3 Fentes oro-faciales

Les fentes orofaciales (FOF) font partie des malformations faciales les plus courantes. Concernant 1/700 naissances en Europe. Sur le plan anatomique, il existe trois principaux types de FOF : la fente labiale et/ou alvéolaire isolée, la fente palatine isolée et les formes combinées. Ces dernières peuvent être complètes (transforaminales), incomplètes ou bilatérales. L'étiologie de FOF est complexe et multifactorielle. De multiples facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans la régulation complexe des gènes responsables du développement des tissus durs et mous du visage à partir de la membrane oropharyngée pendant l'embryogenèse précoce. Environnementaux tels que les virus, l'hyperthermie, l'hypoxie, les pesticides, le tabac, l'alcool et de nombreux médicaments (comme les antagonistes de l'AF, le valproate, la phénytoïne, le phénobarbital, la triméthadione, les stéroïdes et l'acide rétinoïque) ainsi que les déficiences nutritionnelles maternelles semblent jouer un rôle dans l'étiologie de la FOF [93].

Un régime alimentaire pauvre en folates et une consommation inadéquate de folates pendant la période péri conceptionnelle sont corrélés à une incidence élevée de FOF [93,94].

6.5.2.4 Autres anomalies

D'autres anomalies congénitales sont également associées à une carence en folates, notamment les anomalies des voies urinaires, la réduction des membres, l'omphalocèle, l'anophtalmie et la microphtalmie. Il existe peu de rapports sur la relation entre ces anomalies, le statut en folates et les médicaments anti-folates. Seules quelques études décrivent une diminution du risque de ces malformations après un enrichissement en AF [12].

CHAPITRE 3 : VITAMINE D ET GROSSESSE

1 DEFINITION ET STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE

D:

La vitamine D, également connue sous le nom de calciférol, est une vitamine liposoluble et un sécostéroïde synthétisée dans l'organisme à partir d'un dérivé du cholestérol, sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) du soleil, mais en raison de sa synthèse endogène, de ses divers effets bioactifs (par exemple, la vitamine D joue un rôle de précurseur d'une hormone stéroïde, le calcitriol, contrairement aux autres vitamines qui se comportent comme un antioxydant ou une coenzyme) et de sa ressemblance structurelle avec les hormones stéroïdes, la vitamine D est plutôt une hormone qu'une vitamine. C'est un nutriment essentiel qui joue un rôle majeur dans divers processus métaboliques du corps humain, notamment dans l'homéostasie du calcium et du phosphate et dans le métabolisme osseux [95].

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes principales :

- La vitamine D3 ou cholécalférol : produite par le rayonnement UVB à travers la peau dans l'épiderme et le derme ou est acquise à partir d'aliments d'origine animale tels que les poissons gras et les produits laitiers

- vitamine D2 ou ergocalciférol : obtenu par irradiation de l'ergostérol présent dans les végétaux et les champignons.



Figure 7 : structure chimique de la vitamine D2 et de la vitamine D3 [96]

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

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

2 SOURCES DE VITAMINE D :

A la différence des autres vitamines qui sont apportées exclusivement par l'alimentation, la vitamine D possède une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais également endogène, qui résulte d'une néosynthèse ayant lieu au niveau de l'épiderme et le derme.

2.1 Source exogène ou alimentaire :

La vitamine D est présente dans un petit nombre d'aliments, bien que, pour une personne moyenne, les aliments ne fournissent qu'environ 10 % de la quantité nécessaire. Les sources alimentaires de vitamine D comprennent : Les espèces de poissons gras, tels que le poisson-chat, le saumon, le maquereau, le thon etc...., les huiles de foie d'œuf, de bœuf et de poisson. Bien que le foie et l'huile de foie de morue contiennent de la vitamine D, ils ne sont pas recommandés pendant la grossesse car ils contiennent également trop de vitamine A [97].

Tableau 6: sources naturelles de la vitamine D. On retrouve la VitD3 (cholécalférol) dans les produits d'origine animale ; les sources de VitD2 (ergocalciférol) sont d'origine végétale [98].

Sources	Teneur en Vitamine D (UI)
Rayons UV-B du soleil (290 à 315 nm) :	
-En maillot de bain	20 000 pour 1 DME
-Bras et jambes	3000 pour 0,5 DME
Poissons :	
-Saumon sauvage	600 à 1000 pour 100g
-Saumon d'élevage	100 à 250 pour 100g
-Sardine sauvage	32 à 48 pour 100g
-Sardines en boîtes	300 à 600 pour 100g
-Maquereau en conserves	250 pour 100g
-Hareng	600 à 1000 pour 100g
-Anchois	600 à 1000 pour 100g
-Thon en boîtes	236 pour 100g
-Huile de foie de thon	250 000 pour 1 cuillère à thé
-Huile de foie de flétan	12500 pour 1 cuillère à thé
-Huile de foie de morue	440 pour 1 cuillère à thé
-Huile de foie de maquereau	20 000 pour 100 g
-Huile de carpe	6000 pour 1 cuillère à thé
Animales :	
-Foie de veau	50 pour 100g
-Foie de bœuf	40 pour 100g
-Foie de poulet	80 pour 100g
-Œuf entier	40 pour 100g
-Jaune d'œuf	20 UI pour 1
Végétales :	
-Champignons shiitaké frais	100 pour 100g
-Champignons shiitaké, séchés	1600 pour 100g
-Champignons frais	150 pour 100g
-Champignons en conserve	10 à 15 pour 100g
Produits laitiers :	
-Beurre	4 pour 10g
-Margarine	32 à 48 pour 10g
-Fromage type Emmental	30 pour 30g
-Lait de vache	15 pour 250ml

UI : unité internationale ; 1 UI : 25 ng ; DME : dose minimale érythémateuse.

2.2 Source endogène :

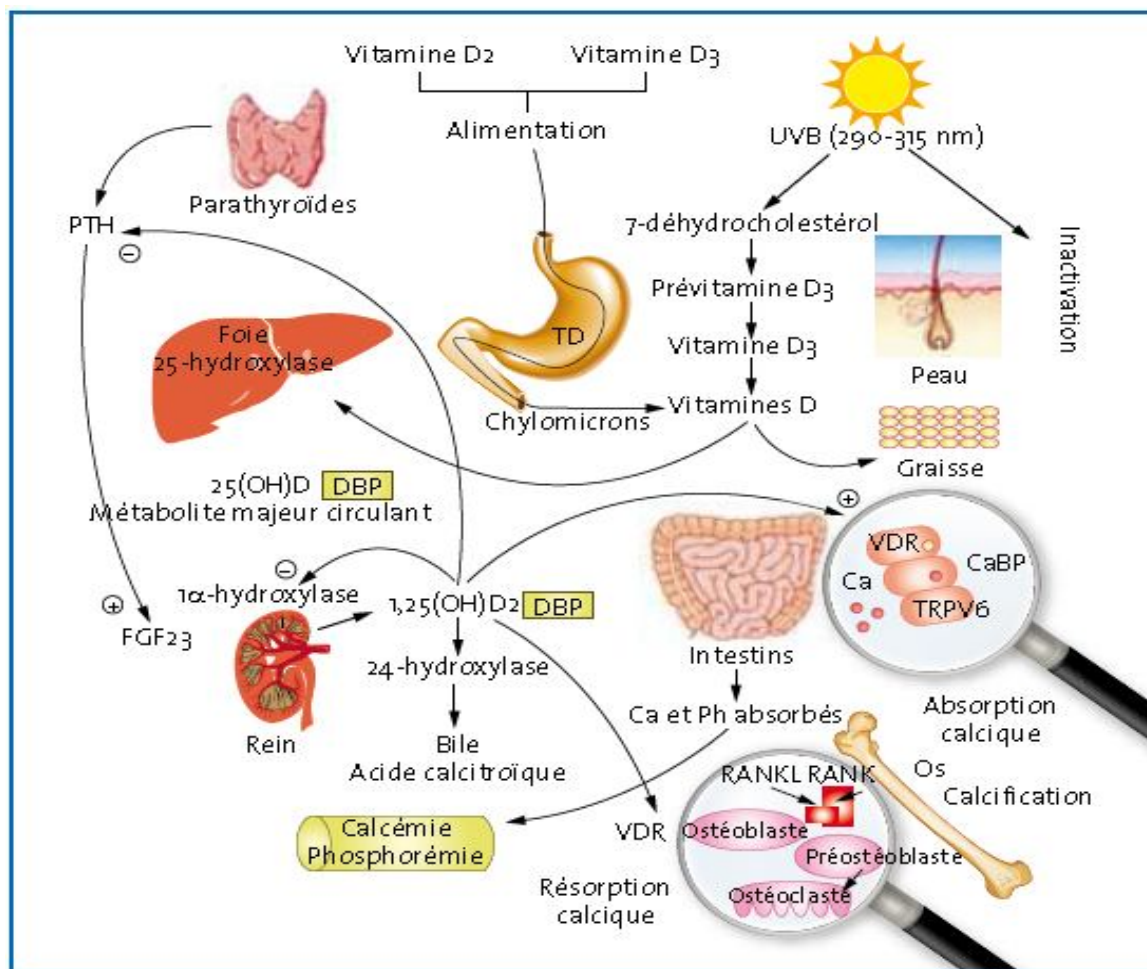


Figure 8: synthèse et métabolisme de la vitamine D

Chez l'homme, la vitamine D3 (cholécalférol) est obtenue naturellement par la lumière du soleil dans la gamme des ultraviolets B (UVB) de 290 à 315 nm, par une réaction d'isomérisation thermodépendante renforcée par la membrane, qui aboutit à la transformation du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine, elle-même rapidement convertie sous l'effet de la chaleur en vitamine D3 cette synthèse de vitamine D est donc étroitement liée à l'exposition solaire [99].

En cas d'exposition excessive au soleil, un processus thermique se produit, à savoir la dégradation sous-cutanée du cholécalférol en un produit inactif.

3 METABOLISME DE LA VITAMINE D

Les deux formes de vitamine D2 et D3 sont inactives biologiquement ; elles vont subir les mêmes étapes de transformation, deux hydroxylations successives, hépatique puis rénale, Afin de devenir actives.

Après leur assimilation dans l'intestin grêle grâce aux sels biliaires (chylomicrons) (D2 ou D3), ou leur synthèse cutanée (D3), ces vitamines sont véhiculées par une protéine porteuse, la vitamine D binding protein (DBP) et seule une petite fraction est transportée par l'albumine et la lipoprotéine. Vers le foie pour subir une première transformation. La vitamine est hydroxylée en position 25, par l'enzyme 25-hydroxylase pour former la 25OHD (25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol). Ce métabolite n'est pas particulièrement actif, mais c'est la principale forme circulante et de réserve de la vitamine D. Il a une demi-vie relativement stable d'environ deux à trois semaines et c'est celui qui est généralement mesuré pour la classification du statut en vitamine D car il reflète le mieux l'apport en vitamine D de toutes les différentes sources [95,100].

La 25(OH)D pénètre dans les cellules du tubule proximal rénal soit sous sa forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP en se liant à une protéine de surface, la mégaline. Un second hydroxylation a ensuite eu lieu au niveau des reins (cellules tubulaires) par l'enzyme 1-alpha-hydroxylase, pour donner la forme active de la vitamine D ; 1,25(OH)2D (1,25 dihydroxy-vitamine D ou calcitriol). C'est ce métabolite actif qui régule l'absorption du calcium par les cellules intestinales.

La 1-alpha-hydroxylase rénale est étroitement régulée et est stimulée principalement par la parathormone (PTH), par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium et est inhibée par le fibroblast growth factor 23 (FGF23) et une hyperphosphatémie et la 1,25(OH)2D elle-même. Les taux sériques de 1,25(OH)2D sont également contrôlés par une enzyme, la 25-hydroxyvitamine D-24- hydroxylase qui est la principale enzyme d'inactivation. Elle est capable de convertir la 25OHD et la 1,25(OH)2D en métabolites biologiquement inactifs et solubles dans l'eau, notamment la 24,25-dihydroxyvitamine D et l'acide calcitroïque qui s'éliminent par la bile. La demi-vie de la 1,25(OH)2D dans le sérum est de quatre à cinq heures environ. La synthèse de 1,25(OH)2D est sous le contrôle hormonal

de la PTH et du FGF23. La 1,25(OH)₂D agit comme ligand et activateur d'un récepteur nucléaire et peut être également d'un récepteur membranaire. La 1,25(OH)₂D contrôle l'expression de plus de 200 gènes, incluant [95,100] :

- des gènes qui régulent la prolifération des cellules saines et cancéreuses, leur différenciation, leur apoptose et leur angiogénèse.
- des gènes de protéines nécessaires à la matrice et la jonction cellulaire ;
- des gènes intervenant dans la réparation de l'ADN et activant des antioxydants ;
- des gènes intervenant dans l'immunomodulation.

Environ 3 % de tous les gènes sont sous contrôle directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D. Presque toutes les cellules expriment le récepteur pour la vitamine D (VDR), récepteur ubiquitaire, et une dizaine de tissus extrarénaux sont capables de produire la 1,25(OH)₂D à action autocrine et paracrine. Ainsi, de nombreuses cellules du cerveau, de la prostate, du sein, du côlon et du muscle ainsi que les cellules de l'immunité possèdent des récepteurs de la 1,25(OH)₂D. Ces tissus sont également capables d'hydroxyler la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, car ils expriment la 1-alpha-hydroxylase. Cela indique que le système vitaminique D a une action beaucoup plus généralisée qu'un simple régulateur du transport du calcium [100].

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol, qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75 %) tandis que la 25(OH)D (35 % de la vitamine D de l'organisme) possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus) [100].

4 METABOLISME DE LA VITAMINE D PENDANT LA GROSSESSE :

Cependant, le métabolisme de la vitamine D pendant la grossesse est différent de celui de la personne non enceinte en raison de l'effet du placenta sur le métabolisme de la vitamine D. La mère est la seule source de vitamine D pour le fœtus Pendant la grossesse, cependant, la forme active 1,25(OH)₂D ne peut pas traverser le placenta. Heureusement, le placenta peut

convertir la 25(OH)D en composé actif 1,25(OH)2D car il possède l'enzyme 1-alpha-hydroxylase et, par conséquent, agit comme un site extrarénal de conversion et peut également être une source de 1,25(OH)2D pour la femme enceinte. La concentration sérique maternelle de 1,25(OH)2D à la 12^e semaine de gestation est plus de deux fois supérieure à celle de la femme non enceinte, et les concentrations sériques sont multipliées par trois à la fin de la grossesse. Des concentrations de 1,25(OH)2D aussi élevées provoqueraient une hypercalcémie et éventuellement le développement de calculs rénaux calciques. Cependant, ces concentrations sériques plus élevées n'entraînent pas d'hypercalcémie chez la femme enceinte. De plus, la production de 1,25(OH)2D ne semble pas être contrôlée par les mécanismes homéostatiques classiques du calcium pendant la grossesse, que ce soit chez la femme ou le fœtus, en raison de la présence unique du placenta.

En outre, Plusieurs études d'observation ont rapporté une augmentation de la DBP pendant la grossesse avec un pic de concentrations sériques de DBP d'environ 40-50% plus élevées que chez les femmes non enceintes au début du troisième trimestre et une diminution à terme. On pense traditionnellement que l'augmentation des concentrations circulantes de 1,25(OH)2D pendant la grossesse est nécessaire pour assurer des quantités adéquates de calcium afin de maintenir la santé osseuse de la mère et de favoriser le développement du squelette du fœtus. Cependant, l'homéostasie du calcium ne semble pas être liée à l'augmentation correspondante des concentrations de 1,25(OH)2D en début de grossesse. Ce manque d'association est présumé être dû à l'augmentation de la 1,25(OH)2D et au découplage de la boucle de rétroaction classique. D'un point de vue clinique, ce découplage se traduit par une augmentation de l'absorption du calcium dans l'os fœtal, et il existe également des preuves d'autres fonctions immunomodulatrices. Les taux circulants de 1,25(OH)2D reviennent aux concentrations d'avant la grossesse quelques jours après la naissance. On pense donc que l'augmentation de la 1,25(OH)2D pendant la grossesse est importante pour d'autres fonctions que le métabolisme du calcium, notamment pour faciliter la tolérance immunitaire entre la femme et son fœtus en développement [101].

5 ROLES DE LA VITAMINE D :

La 1,25(OH)₂D agit via un récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus. La 1,25(OH)₂D peut exercer des effets classiques (endocrines) (la 1,25(OH)₂D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles), ou des effets non classiques (intracrines) (de nombreux tissus expriment la 1-alpha-hydroxylase ainsi que le VDR. La 25(OH)D pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en 1,25(OH)₂D qui ne « ressort » pas de la cellule et y agit localement, l'excès étant métabolisé en composé inactif). Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est « dirigé » vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE), proches de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines [102].

5.1 Effets « classiques » ou endocrines :

Les principales cibles du 1,25(OH)₂D circulant sont [100] :

-La cellule intestinale : La 1,25(OH)₂D provoque la synthèse de la protéine TRPV6 (qui forme un canal calcique au niveau de la bordure apicale de l'entérocyte permettant l'entrée du calcium dans la cellule), de la calbindine 9K (qui transporte le calcium dans l'entérocyte) et de la protéine NPT2b (qui est un co-transporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte). Ce processus actif est prédominant quand les apports en calcium ou en phosphore sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatose, hyperparathyroïdie. . .) où la concentration plasmatique de 1,25(OH)₂D est élevée.

-Dans les ostéoblastes : la 1,25(OH)₂D stimule la production de Receptor Activator for Nuclear factor K Ligand (RANKL), cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes.

-le rein : où il contrôle l'expression dans le tubule distal de la protéine TRPV5, nécessaire à la réabsorption du calcium

-le parathyroïde : la 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie.

Le calcitriol joue un rôle essentiel dans la régulation du calcium et du phosphate par ses effets sur l'intestin, l'os et le rein. Il permet l'absorption du calcium au niveau de l'intestin et exerce des effets pléiotropes sur les cellules osseuses afin de maintenir l'homéostasie minérale. Un déficit sévère en 25(OH)D peut entraîner des pathologies caractéristiques d'un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. L'administration de vitamine D diminue la perte osseuse associée au calcium, et possède une efficacité antifracturaire.

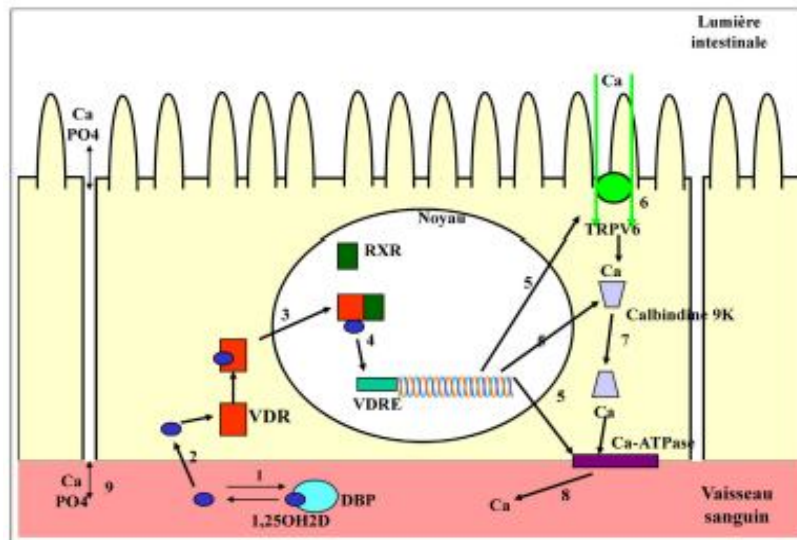


Figure 9: Représentation schématique des actions endocrines de la 1,25(OH)₂D exemple de son action sur l'absorption intestinale de calcium [103]

5.2 Effets « non classiques » ou intracrines :

5.2.1 Les effets sur le système cardiovasculaire :

Un grand nombre d'études observationnelles ont trouvé une association assez cohérente entre un faible statut en vitamine D et les risques cardio-vasculaires, l'hypertension et les événements cardiovasculaires, y compris les événements cardiaques ischémiques, la cardiomyopathie, l'insuffisance cardiaque congestive, les accidents vasculaires cérébraux et la mortalité cardiovasculaire [99,104–106].

Une étude cohorte, constituée de 1 739 sujets suivis pendant 5,4 ans, des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 15 ng/ml ont été associées à un risque 62% plus élevé de maladies cardiovasculaires par rapport aux sujets ayant un meilleur statut en vitamine D (même après correction des autres facteurs de risque identifiables) [107]. Des résultats similaires sur le risque d'infarctus du myocarde ont été trouvés dans une autre étude portant sur plus de 18 000 sujets : Ceux dont le taux sérique de 25OHD était inférieur à 15 ng/ml contre ceux qui ont un taux supérieur à 30 ng/ml présentaient un risque 2,09 fois plus élevé [108].

Les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales vasculaires expriment le récepteur VDR et la 1-alpha hydroxylase, mais les mécanismes d'action sont complexes et concernent les effets directs de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires et les cardiomyocytes. Parmi les effets de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, elle stimule la synthèse de l'oxyde nitrique, ou NO, diminue la production de vasoconstricteurs en inhibant la COX-1, et diminue également la production de superoxyde et de H₂O₂. Au niveau des cardiomyocytes, elle augmente l'absorption du calcium, ce qui entraîne une augmentation de la contractilité et une meilleure relaxation. Mais aussi des effets indirects car la vitamine D contrôle la sécrétion et la sensibilité à l'insuline, diminue l'inflammation, contrôle les protéines impliquées dans la formation des calcifications vasculaires, réduit la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, et contrôle le gène de la rénine, ce qui lui confère des propriétés antihypertensives [109,110].

5.2.2 Les effets musculaires :

Le récepteur VDR est également présent dans les myocytes, sur lesquels la 1,25(OH)₂D peut avoir un effet génomique (augmentation de la surface et du nombre de fibres musculaires de type 2) et un effet non génomique (activation de la protéine kinase C, qui favorise l'augmentation du pool de calcium intracellulaire indispensable à la contraction musculaires) [111].

L'atteinte musculaire des ceintures, qui évolue favorablement après une supplémentation en vitamine D, a été décrite dans l'ostéomalacie carencielle de l'adulte et de l'enfant et est encore observée en cas de carence profonde en vitamine D (10 ng/ml) [111].

La vitamine D améliore la fonction musculaire et les performances physiques en particulier chez les sujets âgés carencés ainsi qu'une amélioration de l'équilibre, et réduction de chute de 27 à 34% avec une supplémentation en vitamine D [112].

5.2.3 L'action sur les cancers :

La vitamine D par le biais de son récepteur cellulaire VDR peut réguler l'ensemble du processus tumorigène, de l'initiation aux métastases et aux interactions cellule-microenvironnement. En agissant sur l'expression de nombreux gènes :

- Gènes impliqués dans la production d'antioxydants (superoxyde dismutase 1 et 2, thiorédoxine réductase 1, glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) qui produit du NADPH pour la régénération du glutathion (GSH) dans les cellules cancéreuses...) et la réparation des dommages à l'ADN (production de protéines impliquées dans la détection et la réparation de l'ADN : ATM, PCNA...)
- Les gènes régulant le cycle cellulaire, la différenciation et la prolifération
- Les gènes contrôlant l'apoptose, autophagie et l'angiogenèse.
- Les gènes de la matrice et de la jonction intercellulaire (cadhérine...).

La carence en vitamine D est liée à un risque relatif accru de développer divers cancers. Plusieurs études épidémiologiques et observationnelles ont montré son effet protecteur notamment dans le cancer colorectal et le cancer du sein.

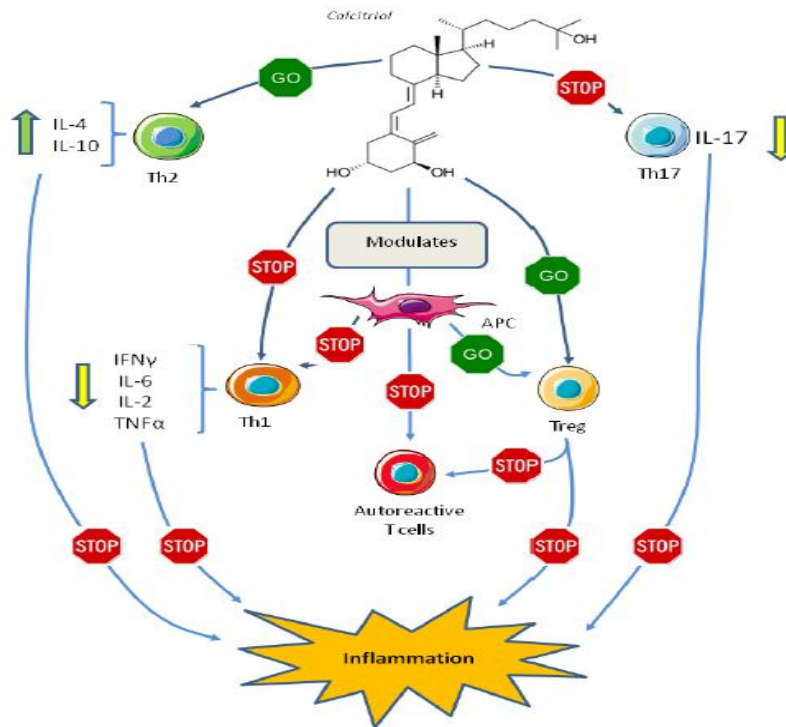
Une méta-analyse a inclus 14 articles publiés entre 2005 et 2013 portant sur 9110 cas de cancer du sein et 16 244 témoins. Elle a montré que les niveaux circulants de 1,25(OH)2D sont inversement corrélés au cancer du sein [113].

L'étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) comprend une cohorte de plus de 520 000 personnes chez qui 1248 cas de cancer du côlon sont apparus au cours du suivi. Ils ont été appariés à 1248 témoins. De faibles taux circulants de 25OHD (<25 nmol/L) ont été associés à un risque accru de cancer colorectal [114].

5.2.4 La vitamine D et le système immunitaire :

In vitro, la 1,25(OH)₂D est un puissant immunomodulateur. Elle est impliquée dans la régulation de la réponse innée, tout en exerçant une action inhibitrice sur le système immunitaire adaptatif via la modulation des profils de cytokines inflammatoires qui peuvent atténuer ou prévenir les maladies auto-immunes. La majorité des cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et B et les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques et les macrophages, expriment le VDR et la 1-alpha-hydroxylase.

- **Vitamine D et maladies auto-immunes** : Des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin) et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25(OH)D. Ces résultats sont cohérents avec des données expérimentales qui montrent que le calcitriol réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies auto-immunes dans des modèles murins de sclérose en plaques (SEP), de lupus, de polyarthrite rhumatoïde et de diabète de type 1. Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs de la vitamine D est lié à la capacité de calcitriol à réprimer la transcription favorisant les réponses immunitaires cellulaires de type Th1 et Th17 et à augmenter les réponses des cellules Th1 et les cellules T régulatrices [115]. Les cellules Th17 ont été impliquées dans la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes. Les cellules Th1 produisent des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interféron (IFN), l'IL-6, l'IL-2 et le TNF [116] (**figure 10**).



Effet de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif. Abréviations : APC, cellule présentatrice d'antigène ; IFN, interféron ; IL, interleukine ; Th1, cellule T helper 1 ; Th2, cellule T helper 2 ; Th17, cellule T helper 17 ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; Treg, cellule régulatrice T.

Figure 10: Effet de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif [116]

Vitamine D et infection : Le récepteur de type 2 toll-like (TLR2) est un récepteur cellulaire qui a pour fonction de détecter les micro-organismes, d'initier une réponse locale efficace et de stimuler l'immunité adaptative. Les macrophages ou les monocytes exposés à des agents infectieux surexpriment TLR2 mais aussi le VDR et la 1-alpha hydroxylase, ce qui suggère un rôle physiologique de la vitamine D dans la régulation de la réponse immunitaire.

La vitamine D joue un rôle essentiel dans la lutte contre les infections. Il a été suggéré que l'insuffisance de 25(OH)D, plus fréquente en hiver, contribue à la nature saisonnière des infections grippales. Une étude menée au Japon pour étudier l'effet des suppléments de vitamine D sur l'incidence de la grippe saisonnière A chez les écoliers. De décembre 2008 à mars 2009, ils ont mené un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant des suppléments de vitamine D3 (1200 UI/j) à un placebo. Les sujets qui ont reçu la supplémentation de vitamine D3 et qui ont fait la grippe sont 18 sur 163 contre 31 sur 167

qui ont reçu un placebo. Chez les enfants ayant déjà reçu un diagnostic d'asthme, des crises d'asthme, en tant que résultat secondaire sont survenues chez 2 enfants recevant de la vitamine D3 par rapport à 12 enfants recevant un placebo [117].

Compte tenu de l'épidémie actuelle, de nombreux groupes travaillent sur les effets bénéfiques potentiels de la vitamine D sur la COVID- 19. Plusieurs études observationnelles préliminaires mettent en évidence une corrélation entre de faibles niveaux de 25(OH)D et un risque accru de décès associé au COVID-19. Une équipe a donc proposé qu'une supplémentation quotidienne de 4000 UI de 25(OH)D3 pourrait être bénéfique pour renforcer l'immunité et ainsi combattre plus efficacement l'infection par le COVID-19 [118].

Étant donné que pendant la grossesse, très peu de médicaments sont proposés et même aucun pour les rhumes, un taux sérique normal de vitamine D peut avoir un rôle protecteur pour la femme contre les infections.

6 ROLE DE LA VITAMINE D DANS LA CONCEPTION :

L'induction rapide de VDR et de l'alpha-hydroxylase dans la caduque et le placenta au début de la grossesse souligne un rôle fondamental de la vitamine D dans la conception, y compris l'implantation et le développement du placenta lui-même.

Il a été démontré que la liaison de la vitamine D au VDR régulait à la hausse des gènes cibles clés, tels que HoxA10, cruciaux pour le développement de l'endomètre, la réceptivité utérine et l'implantation. L'importance de la vitamine D dans le processus d'implantation a été mise en évidence par des études utilisant des modèles de souris knock-out. Les souris femelles knock-out VDR et α -hydroxylase présentent une hypoplasie utérine et une infertilité. Il a été démontré que l'injection de vitamine D augmente le poids de l'utérus et favorise la décidualisation de l'endomètre chez les rates pseudo-enceintes, ce qui suggère que la vitamine D contribue à une étape cruciale de l'implantation du blastocyste.

En plus de son rôle direct dans la décidualisation et la placentation, la vitamine D peut également influencer l'implantation et la placentation indirectement via ses actions immunomodulatrices. Les effets immunosuppresseurs de la vitamine D pendant la grossesse et en particulier pendant l'implantation ont été postulés il y a plusieurs années et pourraient

contribuer à prévenir une réponse immunitaire maternelle contre l'embryon porteur de gènes paternels. Par conséquent, tout au long de la grossesse, la synthèse déciduale de la vitamine D a le potentiel de moduler les cellules NK, les DC, les macrophages et les cellules T, conduisant à une tolérance immunitaire. Il est bien établi que la vitamine D inhibe les cytokines Th1 tout en favorisant les cytokines Th2, elle pourrait donc favoriser le processus d'implantation [119].

7 VITAMINE D ET DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE DU FŒTUS ET FONCTION NEUROCOGNITIVE :

La VDR et la 1 α -hydroxylase ont été identifiées dans le cerveau du fœtus, soulignant le rôle de la vitamine D dans le développement du cerveau. Chez le fœtus, la 25(OH)D sérique et la vitamine D peuvent traverser la barrière hématoencéphalique, se lier à la VDR et stimuler un large éventail de réponses, génomiques et non génomiques. En outre, il a été démontré que les cellules microgliales activées *in vitro* synthétisent activement le métabolite actif, la 1,25(OH) $_2$ D. En plus, des études *in vitro* ont démontré que la microglie activée augmentait l'expression de la VDR et de la 1 α -hydroxylase, améliorant ainsi sa réactivité à la vitamine D. De plus, la microglie activée incubée avec de la vitamine D a montré une réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, IL-6, IL-12 et TNF α , et une augmentation de l'expression d'IL-10, ce qui indique des effets immunomodulateurs de la vitamine D dans le système nerveux central. Il a également été démontré que la vitamine D régule la signalisation neurotrophique, notamment le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales et le facteur de croissance des nerfs, qui sont essentiels à la survie et à la migration des neurones en développement dans le cerveau. De faibles concentrations de 25(OH)D pendant les étapes critiques du développement peuvent affecter la reprogrammation de la structure et de la fonction du tissu cérébral. La capacité de la vitamine D à réguler les facteurs neurotrophiques et à moduler l'inflammation a conduit à la suggestion que la vitamine D est effectivement neuroprotectrice. En outre, un prétraitement à la vitamine D peut diminuer la mort cellulaire médiée par le glutamate dans des cultures de neurones corticaux, hippocampiques et mésencéphaliques. Ces effets neuroprotecteurs ont été récemment mis en évidence dans une étude montrant l'effet inhibiteur de la vitamine D sur la toxicité des espèces

réactives de l'oxygène en augmentant la synthèse des molécules antioxydantes dans la glie et les neurones. En accord avec les effets neuroprotecteurs de la vitamine D, l'hypovitaminose D pendant la vie fœtale a été associée à une plus grande susceptibilité à la SEP et à une plus grande sévérité des symptômes de la SEP plus tard dans la vie. Des études in vitro en culture cellulaire ont démontré que la vitamine D protège les neurones des lésions induites par la modulation de l'activité des cellules T.

Au niveau tissulaire, l'hypovitaminose D maternelle chez le rat modifie la morphologie du cerveau du fœtus, entraînant des troubles psychologiques chez la progéniture en développement. Les modifications de la morphologie cérébrale observées chez la progéniture née de mères déficientes en vitamine D, l'amincissement du néocortex et la croissance excessive des ventricules, sont similaires à celles observées dans les cerveaux d'enfants schizophrènes, ce qui suggère que l'hypovitaminose D maternelle pourrait être un facteur de risque de schizophrénie. Des preuves épidémiologiques soutenant l'association entre l'exposition à la vitamine D au début de la vie et la schizophrénie ont également été décrites. La carence maternelle en vitamine D en début de grossesse est également associée à d'autres troubles du développement neurologique tels que l'autisme et le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité chez l'enfant. Donc la vitamine D joue des rôles protecteurs importants dans le développement neurologique du fœtus et la santé future de la progéniture[119].

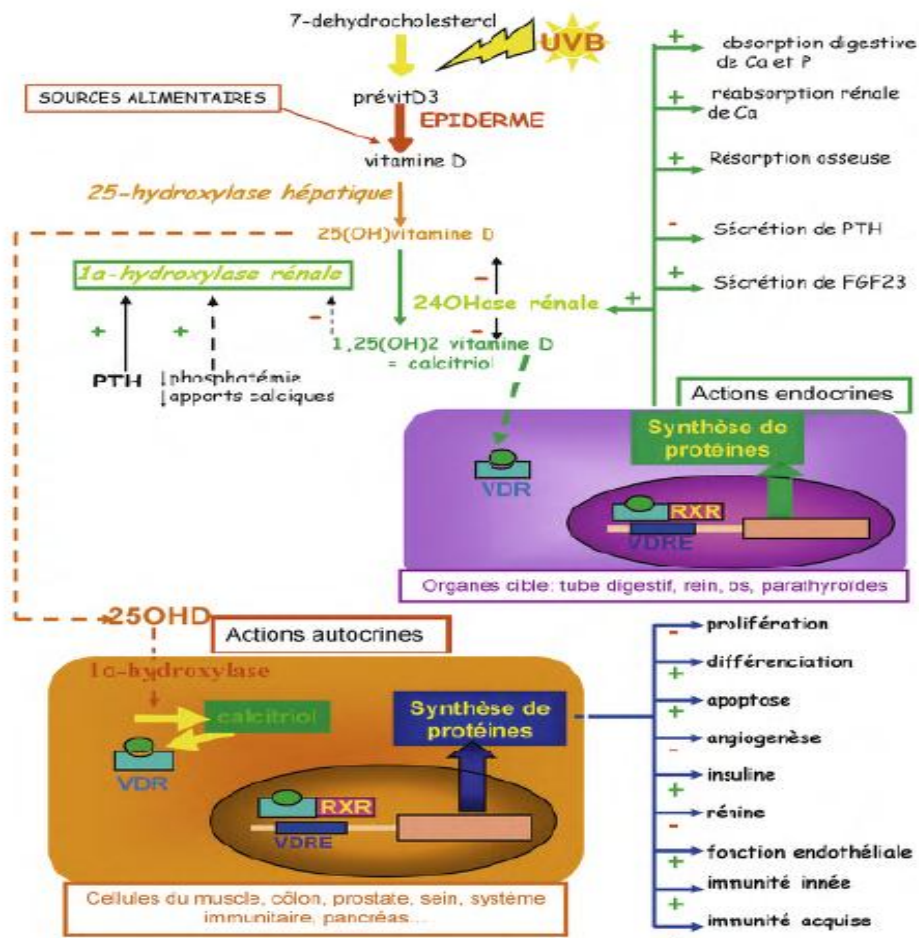


Figure 11: Métabolisme et actions endocrines et autocrines de la vitamine D [120]

8 BESOINS EN VITAMINE D CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

L'apport quotidien recommandé en vitamine D varie de 400 à 600 UI par l'Institute of Medicine (IOM), 400 UI (par le National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni), et à 1500-2000 UI (par l'Endocrine Society), et 2000 UI (par la Société canadienne). Les résultats de l'essai contrôlé randomisé récemment mené sur la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse suggèrent une dose sûre de 2000-4000 UI/jour. La limite supérieure de sécurité quotidienne pour la vitamine D a été fixée à 4000 UI par l'IOM et à 10 000 UI par l'Endocrine Society

Tableau 7 : Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge

Age	Dose quotidienne pour la santé osseux	Dose quotidienne pour les bénéfices non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH)D >30ng/ml
0-1	400	-	1000
1-18	600	-	1000
19-50	600	-	1500-2000
50-70	600	-	1500-2000
>70	800	-	1500-2000
Grossesse et lactation	600	-	1500-2000

9 CARENCE EN VITAMINE D :

9.1 Définition :

Le paramètre biologique définissant le statut en vitamine D est la concentration sérique en 25(OH)D, qui a la demi-vie la plus longue et la concentration sérique la plus élevée (et surtout pas le calcitriol). La définition de la carence en vitamine D est controversée. En 2013, la plupart des experts internationaux s'accordent pour définir des seuils minimaux de concentration sérique en 25(OH)D qui sont 30ng/ml plus élevés que les 20ng/ml précédemment acceptés [121].

Il est important de différencier les notions, de déficit, d'insuffisance et de carence [121].

- Le déficit est défini comme un taux inférieur à 20 ng/ml (soit 50 nmol/L) (c'est-à-dire le déficit à éviter chez tout le monde).
- L'insuffisance correspond à une concentration de 25(OH)D comprise entre 20 et 30 ng/ml (soit 50 à 75 nmol/L) (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter pour au moins certains patients).
- Le terme de "carence" (c'est-à-dire la possibilité d'une maladie aiguë due à un déficit profond en vitamine D : rachitisme ou ostéomalacie) est utilisé pour des concentrations de 25OHD inférieures à 10-12 ng/ml.

Il faut savoir qu'il n'y a pas de consensus absolu sur cette concentration minimale de 30 ng/ml et que certains auteurs, comme les membres du groupe nord-américain de IOM,

considèrent qu'une concentration de 20 ng/ml (50 nmol/L) est plus que suffisante dans la population générale, alors que d'autres militent pour une valeur minimale de 40 ng/ml (100 nmol/L).

Tableau 8: Valeurs limites du taux de 25(OH)D

	Taux de 25(OH)D	
	ng/ml	nmol/ml
Carence en vitamine D	<10-12	<25-30
Déficit en vitamine D	<20	<50
Insuffisance en vitamine D	20-30	50-75
Taux normal	>30	>75
Limite supérieur acceptable	60-80	150-200

9.2 Dosage :

On dose la 25(OH) D qui représente la forme de réserve, et non la 1,25(OH)₂D qui représente la forme active. Le dosage de cette dernière peut être proposée dans des situations particulières.

Le médecin doit préciser sur ordonnance : Dosage de la 25(OH)D (D2 +D3) pour éviter de fausses hypovitaminoses.

Il s'agit d'un dosage facile, disponible dans de nombreux laboratoires. Le dosage est effectué sur du sérum.

La vitamine D étant stable du fait de sa liaison à la DBP, les précautions de conservation sont inutiles. Ainsi, si le prélèvement est effectué dans la journée, l'échantillon décanté peut rester à température ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est recommandé de conserver l'échantillon décanté à -20°C.

Les techniques de dosage sont soit la chromatographie HPLC ou la spectrométrie de masse, soit le dosage immunologique ELISA qui peut être adapté aux appareils de dosage immunoenzymatique "ouverts". Cette technique ELISA est sujette à des problèmes de surestimation des valeurs de vitamine D. Il est recommandé aux utilisateurs de la technique ELISA d'éviter son automatisation jusqu'à ce que ce problème soit clarifié.

9.3 Prévalence :

En France, l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) a permis de mettre en évidence, d'une part, que l'apport alimentaire en vitamine D n'est que de 2,6 /j (104 UI/J) chez l'adulte et 1,9g/j (76 UI/J) chez l'enfant, ce qui est loin de couvrir les apports nutritionnels recommander. D'autre part, cette étude a également montrée que 38 % de l'apport en vitamine D chez l'adulte provient de la consommation de poisson, 10 % de la consommation d'œufs et 18 % de la consommation de fromages (31 %, 9 % et 7% respectivement chez l'enfant) [122].

Dans le monde, on estime qu'un nombre important de personnes peuvent être affectées par une carence ou une insuffisance en vitamine D. Une insuffisance en vitamine D est observée chez 60 % des femmes caucasiennes et on estime que le taux est plus élevé chez les femmes à la peau foncée. Même dans les régions où le soleil est abondant, De nombreuses études ont montré que la carence en vitamine D est fréquente chez les femmes enceintes. Par exemple, des proportions importantes de femmes enceintes présentaient une carence en vitamine D en Ethiopie (80%) et en Inde (66%). On pense que les carences en vitamine D sont plus fréquentes dans les pays où l'on se couvre la tête et où l'on passe plus de temps à l'intérieur, comme dans la région du Golfe. Au Koweït, 40% des mères et 60% de leur progéniture présentaient une carence en vitamine D le jour de l'accouchement, alors qu'une étude précédente au Koweït a rapporté que plus de 75% des femmes enceintes et environ 90% de leurs nouveau-nés avaient un taux de 25(OHD) inférieur à 20 ng/ml. Au Qatar, 48% des femmes enceintes présentaient une carence en vitamine D [123].

Au Maroc, l'insuffisance en vitamine D touche 91 % des femmes Marocaines [124].

Dans une étude observationnelle et transversale, les données ont été recueillies prospectivement du 1er janvier au 31 décembre 2012 dans la salle de travail de la maternité de Soussi, au centre universitaire Ibn Sina de Rabat au Maroc. L'étude a inclus 102 cas de couples mère-nouveau-né. L'âge moyen des mères était de 28,3 +/- 6,7 ans, 90,1% des femmes inscrites présentaient une hypovitaminose D avec un taux moyen de 11,09 +/- 5,91 ng/ml, et 92,9% des nouveau-nés présentaient également une hypovitaminose D [125].

En France une étude prospective observationnelle a été menée au CHRU de Montpellier. 206 patientes ont été incluses et 173 dosages de vitamine D reçus ils ont trouvé 78% d'hypovitaminose D qui se définit par un taux de 25(OH)D < 30 ng/ml) dont 30 % en insuffisance (20—30 ng/ml), 24 % en carence modérée (12 à < 20 ng/ml) (déficit en vitamine D) et 24 % en carence sévère (taux < 12 ng/ml) [126].

Tableau 9: tableau comparatif de prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes enceintes [125–128].

Pays	Nombre de patientes (Femmes enceintes)	Pourcentage de patientes ayant un taux de vitD <20ng/ml
Maroc	102	90.1%
France	173	48%
Espagne	793	80.5%
Suisse	204	63.24%

La prévalence de l'hypovitaminose D au Maroc, comparée à d'autres pays, est très élevée malgré le fait que ce soit un pays ensoleillé. Ceci est probablement dû au style vestimentaire traditionnel marocain.

L'hypovitaminose D maternelle est un véritable problème de santé publique qui ne cesse d'augmenter à un rythme constant dans le monde entier. La prévention est nécessaire, par la supplémentation systématique en vitamine D des femmes enceintes.

La supplémentation en vitamine D est actuellement systématique en France. La dose préconisée est d'une ampoule de 100 000 UI au cours du septième mois de grossesse.

9.4 Etiologies de l'hypovitaminose D [101,129] :

- La principale source de vitamine D pour les enfants et les adultes est l'exposition à la lumière naturelle. La principale cause du déficit en vitamine D est donc la diminution de sa production endogène. Tout facteur qui affecte la transmission du rayonnement UVB ou interfère avec sa pénétration dans la peau déterminera une diminution de la 25(OH)D.

- L'utilisation d'un écran solaire avec un facteur de protection de 30 réduit la synthèse de la Vitamine D dans la peau de plus de 95%. Ce qui est important pour la prévention du cancer de la peau, mais empêche l'absorption de la vitamine D.

- La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important, en raison d'un excès de protection, d'origine culturelle comme le style vestimentaire.

- Les personnes à la peau foncée bénéficient d'une protection naturelle contre le soleil car la mélanine absorbe les rayons UVB et elles ont besoin d'un temps d'exposition au soleil 3 à 5 fois plus long pour synthétiser la même quantité de vitamine D que les personnes à la peau claire.

- Le vieillissement de la peau et l'âge diminuent la capacité de la peau à produire du vitamine D en réduisant la disponibilité du 7-déhydrocholestérol.

- Les infections de la peau telles que les brûlures diminuent la production de vitamine D

- La pollution atmosphérique et la nébulosité peuvent agir comme un filtre solaire. La saison et l'heure de la journée ont une influence considérable sur la production de Vitamine D par la peau.

- La réduction de l'apport en Vitamine D car peu d'aliments en contiennent de grandes quantités (poisson bleu, jaune d'œuf). L'apport en Vitamine D peut être accru par des produits enrichis tels que les produits laitiers, bien que la quantité de Vitamine D présente dans ces produits puisse être insuffisante pour un statut adéquat en matière de Vitamine D.

- Le poids de la mère est un autre facteur contribuant à la carence en vitamine D. L'obésité peut également être associée au déficit en vitamine D, car la Vitamine D liposoluble est séquestrée par la graisse corporelle.

- Un autre facteur est la mauvaise absorption des graisses, comme cela se produit avec l'utilisation de chélateurs des acides biliaires (cholestyramine), dans la fibrose kystique, la maladie cœliaque, la maladie de Crohn, entre autres, et ainsi de suite.

- En outre, les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes et les médicaments pour le traitement du VIH augmentent l'expression hépatique du cytochrome P-450 et le catabolisme de la 25(OH)D.

- En cas d'insuffisance hépatique grave, de maladie granulomateuse chronique, de certains lymphomes et d'hypoparathyroïdie primaire, les patients présentent un métabolisme accru de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D et donc un risque élevé de la carence en vitamine D.

Tableau 10: Etiologies de l'hypovitaminose D [130].

Tableau 1. Etiologies de l'hypovitaminose D
<p>Diminution de la synthèse de cholécalférol (la cause la plus fréquente)</p> <ul style="list-style-type: none"> + Faible exposition solaire (latitude, saison, vêtements (femme voilée)) + Utilisation de crèmes de protection solaire + Phototype foncé + Age avancé (réduction de la 7-dehydrocholesterol dans la peau)
<p>Diminution de l'hydroxylation</p> <ul style="list-style-type: none"> + Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique (défaut d'hydroxylation en position 25) + Insuffisance rénale (si filtration glomérulaire < 50 ml/min), traitement par ketoconazole (hydroxylation en position 1)
<p>Apports alimentaires insuffisants</p>
<p>Augmentation du catabolisme</p> <ul style="list-style-type: none"> + Métabolisme accéléré par des médicaments (antiépileptiques, phéno-barbital, glucocorticoïde, rifampicine, antirétroviraux, millepertuis), ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes)
<p>Diminution de la biodisponibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> + Diminution de l'absorption des graisses, maladie cœliaque, Crohn, mucoviscidose, by-pass gastrique, traitement par ezétimibe (Ezetrol) + Obésité (séquestration par les graisses)
<p>Pertes rénales</p> <ul style="list-style-type: none"> + Syndrome néphrotique

9.5 Conséquences cliniques chez la mère :

9.5.1 Pré-éclampsie :

La prééclampsie est l'apparition d'une hypertension artérielle accompagnée de protéinurie avec ou sans dysfonctionnement des organes terminaux ou de l'utérus et du placenta après 20 semaines de gestation. C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles et fœtales dans le monde. À l'échelle mondiale, 4,6 % et 1,4 % de toutes les grossesses ont donné lieu à une prééclampsie et à une éclampsie, respectivement. L'incidence dans les pays développés était d'environ 3,4 %, tandis qu'elle variait de 1,8 % à 16,7 % dans les pays en développement. Environ 10 à 15 % des décès maternels sont directement associés à la prééclampsie ou à l'éclampsie dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Le mécanisme exact de l'altération du métabolisme de la vitamine D chez les patients atteints de prééclampsie et d'hypertension n'est pas entièrement compris.

La vitamine D joue un rôle dans l'angiogenèse, le stress oxydatif et la modulation immunitaire, ce qui pourrait établir un lien entre la vitamine D et la prééclampsie. Des études ont montré que les femmes souffrant de prééclampsie ont une excrétion urinaire de calcium plus faible, des taux de calcium ionisé plus bas, des taux de PTH plus élevés et des taux de 1,25 (OH)₂ D plus faibles, par rapport aux sujets témoins enceintes normotendus [131].

La carence en vitamine D est un facteur prédisposant au développement de la prééclampsie. Un grand nombre de données publiées soutiennent une association entre la carence en vitamine D et un risque accru de prééclampsie [132]. En effet, des études transversales rapportent une association significative entre la carence en vitamine D et le risque de prééclampsie et de complications associées [133,134]. La carence en vitamine D augmente non seulement les risques de prééclampsie mais affecte également de manière négative le développement de l'enfant plus tard dans sa vie.

L'incidence de la prééclampsie est inversement proportionnelle au taux de 25(OH)D sérique. Une étude a révélé que le nombre de prééclampsies était cinq fois plus élevé chez les femmes enceintes dont le taux de vitamine D était inférieur à 15 ng/ml que chez les femmes enceintes dont le taux de vitamine D était normal [131].

Une autre étude a rapporté une forte association entre l'hypovitaminose D et la prééclampsie, démontrant une réduction des chances de prééclampsie sévère de 38% pour chaque augmentation de 4 ng/ml du taux sérique de 25(OH)D. En outre, un bébé né d'une mère prééclamptique a cinq fois plus de chances de mourir au cours du premier mois que les sujets témoins ce qui souligne l'extrême gravité d'une carence en vitamine D pendant la grossesse. Le moment de la supplémentation ou de la mise à disposition de la vitamine D semble être un facteur important dans la prévention de la prééclampsie, influençant favorablement l'implantation, la placentation et l'invasion du trophoblaste extravilleux [135].

9.5.2 Ostéomalacie :

L'ostéomalacie est un trouble de la minéralisation de la matrice osseuse sur un squelette qui a déjà atteint sa taille adulte. Une carence sévère en vitamine D peut entraîner une ostéomalacie chez la mère [136].

9.5.3 Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose qui est diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse. L'incidence du diabète gestationnel est de 2-6% en Europe et d'environ 14% aux Etats-Unis [137]. La prévalence du DG au Maroc est estimée entre 8,2 et 10% [138]. Le DG augmente également le risque pour la femme enceinte de souffrir de diabète de type 2 plus tard dans sa vie et expose le fœtus à un risque accru d'anomalies congénitales et structurelles telles que la macrosomie, les traumatismes à la naissance et le syndrome de détresse respiratoire [135].

De nombreux groupes de recherche ont étudié le lien entre la carence en vitamine D et l'incidence du DG et ont rapporté des résultats divers. Certaines études d'observation ont révélé un risque plus élevé de développer un DG en présence de faibles concentrations de vitamine D, tandis que d'autres études d'observation n'ont pas réussi à prouver cette association. Il est probable que le DG soit influencé par les taux de vitamine D au début de la grossesse car il est le plus souvent diagnostiqué au cours des deuxième et troisième trimestres. Une étude prospective a comparé les taux de vitamine D à environ 16 semaines de grossesse chez 57 femmes qui ont ensuite développé un DG et 114 témoins qui ne l'ont pas développé.

Les taux de vitamine D étaient plus faibles chez les femmes qui ont développé un DG, même après avoir pris en compte les facteurs de risque connus, tels que l'indice de masse corporelle, la race, l'âge et les antécédents familiaux de diabète de type 2. De même, une étude portant sur 655 femmes enceintes au Canada, dont 97% étaient d'origine européenne, a montré que des concentrations plus faibles de vitamine D au cours du premier trimestre sont un facteur de risque de développer un DG. Plusieurs méta-analyses d'études observationnelles ont été réalisées sur ce sujet et elles ont toutes rapporté des concentrations de vitamine D plus faibles chez les femmes souffrant de DG [137].

Des concentrations de vitamine D inférieures à 50 nmol/L étaient associées à un risque accru de diabète gestationnel et une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse pourrait diminuer le risque de diabète gestationnel.

9.5.4 Vaginose bactérienne :

Cette infection génitale relativement courante touche 15 à 20 % des femmes enceintes. La carence en vitamine D est associée à un risque accru de vaginose bactérienne. Bien que cette dernière n'interfère pas nécessairement avec la capacité de concevoir, elle est source d'inconfort pour la femme et constitue une menace pour la viabilité d'une grossesse. La vaginose bactérienne est également associée à l'échec de la reproduction, à la perte fœtale, à la rupture prématurée des membranes et à la naissance prématurée. Une grossesse normale nécessite des réponses antimicrobiennes et anti-inflammatoires efficaces et bien coordonnées au niveau de l'unité fœto-placentaire. L'exposition constante et la menace bactérienne sont amplifiées par la vaginose bactérienne. La vaginose bactérienne doit être considérée comme un problème de fertilité, sa résolution favorisant la grossesse. La suffisance en vitamine D minimise cette menace courante pour la reproduction et renforce les réponses antimicrobiennes non seulement dans le tractus génital mais aussi dans le placenta [135]. Par exemple, dans une étude portant sur 440 femmes enceintes, celles dont le taux sérique de 25(OH)D était inférieur à 30 ng/ml présentaient un taux de vaginose bactérienne trois fois plus élevé [139].

9.5.5 Accouchement par césarienne :

Le risque de césarienne est accru par une carence en vitamine D. Dans une étude américaine portant sur 253 femmes, 28 % des femmes dont le taux de 25(OH)D était inférieur à 15 ng/ml ont subi une césarienne. Cependant, il n'existe aucune preuve d'une diminution du taux de césarienne après une supplémentation en vitamine D [136].

9.6 Conséquences cliniques chez le nourrisson

Une carence en vitamine D pendant la grossesse peut avoir des conséquences chez le nourrisson à court, moyen et long terme.

À court terme :

9.6.1 Un petit poids de naissance :

Une étude cas-témoins a rapporté une association entre le niveau de 25 (OH) D maternel et le risque de faible poids d'âge gestationnel chez les nouveau-nés, de femmes caucasiennes, pour des valeurs inférieures à 15 ng/ml ou supérieures à 30 ng/ml. Le risque est trois fois plus élevé lorsque le taux de 25 (OH) D est inférieur à 15 ng/ml. Cette relation n'a pas été retrouvée chez les femmes noires. Une autre étude de cohorte multiethnique a montré que les femmes enceintes présentant une carence en vitamine D (< 11 ng/ml) en début de grossesse ont un risque plus élevé d'avoir des enfants de faible poids à la naissance [136].

De plus, des études épidémiologiques ont suggéré une association entre l'hypovitaminose D maternelle pendant la grossesse et la naissance prématurée. Il a été suggéré que de faibles niveaux de vitamine D circulante chez la mère pourraient augmenter le risque de naissance prématurée et que la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse pourrait aider à réduire le risque de naissance prématurée [119].

9.6.2 Hypocalcémie néonatale précoce ou tardive :

De nombreuses études ont montré un risque d'hypocalcémie néonatale précoce ou tardive en relation avec une carence maternelle en vitamine D pendant la grossesse. Des cardiomyopathies dilatées ont été observées chez ces enfants, dont la calcémie était comprise entre 4,6 et 5,8 mg/dl (normale : 9-11 mg/dl) et dont le taux de 25 OH vitamine D était inférieur à 5 ng/ml [136].

À moyen et long terme :

9.6.3 Rachitisme néonatal :

La vitamine D est importante pour le développement osseux du fœtus. Une carence en vitamine D pendant la grossesse est responsable d'une minéralisation insuffisante du squelette du fœtus. Elle se manifeste à la naissance par un rachitisme congénital, des **craniotabes** et/ou une ostéopénie. Le rachitisme néonatal est rare et ne survient que chez les nouveau-nés de mères présentant une carence sévère en vitamine D et une ostéomalacie [136].



Figure 12: Image montrant un cas de craniotabès.

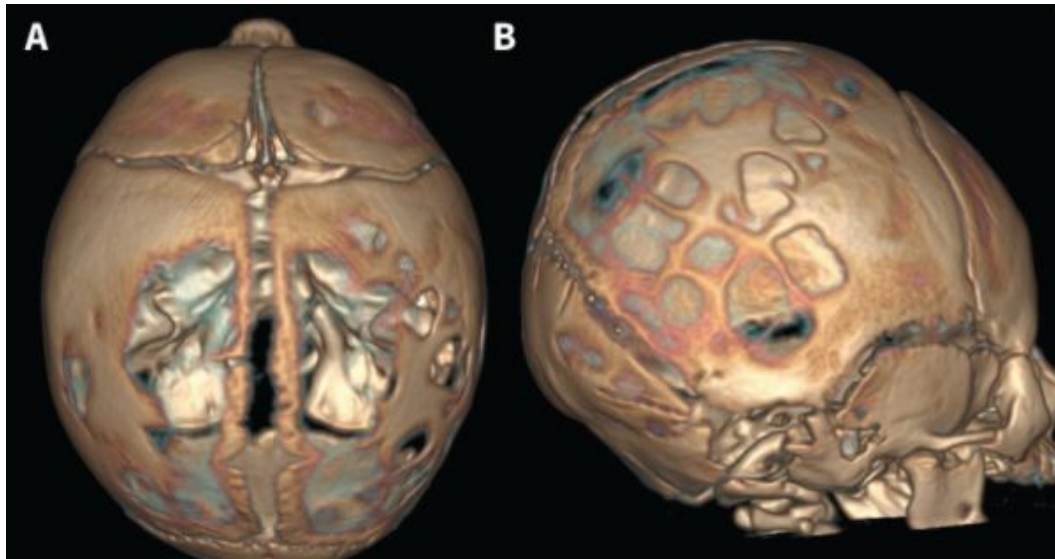


Figure 13: Images reconstruites de tomодensitométrie crânienne en 3 dimensions d'un garçon nouveau-né montrant plusieurs zones de craniotabès étendu sur (A) le dessus et (B) le côté droit de la tête [140].

Il s'agit d'un nouveau-né (**figure 13**) qui a été accouché à terme après une grossesse sans complications. À l'examen physique du nouveau-né, ils n'ont pas pu palper les os crâniens sur le dessus de sa tête. Ses membres et son visage ne présentaient pas d'anomalies laissant supposer une malformation syndromique. Une TDM a été réalisée, a montré plusieurs zones de craniotabès. Des analyses de laboratoire ont été effectuées au 5^e jour de vie de l'enfant ont montré une carence en vitamine D (taux sérique de 25-hydroxyvitamine D de 14,1 ng/ml (plage normale 20–100 ng/ml)) et une hyperparathyroïdie secondaire (taux de parathormone accru de 91 pg/ml (plage normale 10–60 pg/ml)). Le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D de la mère était également faible (9,4 ng/ml (plage normale : 30-100 ng/ml)) [140].

9.6.4 Altérations de l'émail des dents :

Les caries dentaires peuvent trouver leur origine pendant la vie du fœtus ou du nouveau-né. Des études ont montré que les enfants de mères présentant une carence en vitamine D ou en calcium pendant la grossesse sont susceptibles de présenter des défauts de l'émail des dents temporaires et permanentes, malgré la prise de suppléments suffisants plus tard dans la vie [136].

9.6.5 Risque de diabète de type 1 :

Risque de diabète de type 1 : La vitamine D est un immunomodulateur, et peut être impliquée dans le développement du diabète de type 1. Plusieurs études ont montré que la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse ou l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1. Cependant, une étude récente menée en Finlande n'a trouvé aucune association entre l'apport en vitamine D pendant la grossesse, qu'il provienne de l'alimentation ou de suppléments, et le risque de développer un diabète de type 1 chez les enfants présentant un risque génétique élevé de diabète de type 1 [136].

9.6.6 Asthme :

Selon l'OMS, " l'asthme est la maladie chronique la plus courante chez les enfants ". Plusieurs études ont démontré que le statut prénatal en vitamine D joue un rôle dans la susceptibilité de la progéniture à développer de l'asthme plus tard dans la vie. Des données récentes ont suggéré un rôle crucial de la vitamine D dans la reprogrammation des cellules T

CD8+ pour induire une signature de sécrétion d'IL- 13, suggérant que la vitamine D est un régulateur prometteur dans l'asthme. Le fait que les VDR soient présents dans les cellules immunitaires et les voies respiratoires appuie cette hypothèse. Il est intéressant de noter que les polymorphismes des gènes VDR et du métabolisme de la vitamine D sont associés à la susceptibilité à l'asthme chez l'enfant. Deux méta-analyses ont montré une association entre la réduction du risque de respiration sifflante chez la progéniture et un apport alimentaire élevé en vitamine D pendant la grossesse. Cependant, les conclusions de ces études d'observation sont encore controversées et des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour déterminer les niveaux appropriés de supplémentation en vitamine D pendant la grossesse sur les résultats maternels, fœtaux et périnataux [119].

9.6.7 Sclérose en plaques :

Une étude américaine, basée sur la Nurse Health Study, a établi une corrélation entre les niveaux de vitamine D pendant la grossesse et le risque de SEP chez l'enfant. Les mères de 35 794 infirmières ont rempli un questionnaire évaluant leur régime alimentaire et leur consommation de vitamine D et de lait pendant la grossesse. Les auteurs ont constaté que le risque de développer une SEP était réduit de moitié chez les enfants de mères prenant plus de quatre verres de lait par jour ou ayant des apports élevés en vitamine D [136]. Dans une méta-analyse incluant quatre études et cas témoin, ils ont trouvé que Des niveaux suffisants de vitamine D pendant la grossesse peuvent protéger la progéniture contre le développement de la sclérose en plaques plus tard dans la vie [141]. L'action immunomodulatrice de la vitamine D pourrait être l'un des mécanismes expliquant cette relation. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données [136].

9.6.8 Trouble du spectre autistique (TSA) (autisme) :

Des études ont évalué l'association du statut prénatal en vitamine D avec le TSA. Une étude cas-témoins réalisée en Chine a montré qu'une concentration circulante de 25(OH)D plus faible chez la mère au premier trimestre était associée à un risque accru d'autisme chez les enfants âgés de 3 à 7 ans [142]. Une étude de la population totale basée sur des registres réalisée en Suède a trouvé une association positive entre les diagnostics de carence en vitamine D chez la mère au cours de la grossesse (taux sérique de 25(OH)D inférieur à 25

nmol/L) et le risque de TSA chez les enfants âgés de 4 à 17 ans, ce qui était particulièrement notable pour les TSA avec handicap intellectuel et pour les enfants de mères non immigrées [143]. Une autre étude a également montré une association entre le déficit en vitamine D à la mi-gestation et le déficit néonatal (concentration de 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L) et les traits liés à l'autisme à l'âge de 6 ans dans une grande cohorte de naissances néerlandaises basée sur la population. De plus, la carence en vitamine D au milieu de la gestation était associée à un risque plus élevé de diagnostic clinique de TSA. Donc les preuves actuelles indiquent que le statut prénatal en vitamine D peut avoir un impact sur le risque de symptômes de TSA. Il est possible qu'un supplément de vitamine D sûr, bon marché et accessible au public dans les groupes à risque puisse réduire la prévalence de ce facteur de risque. Tout comme la supplémentation prénatale en folates a réduit l'incidence du spina-bifida.

Tableau 11: Conséquences d'une carence en vitamine D pendant la grossesse chez la mère et le nourrisson

Carence en vitamine D	
Chez la mère	Chez le nourrisson
Pré éclampsie	Faible poids à la naissance
Ostéomalacie	Hypocalcémie
Diabète gestationnel	Rachitismes néonataux
Césarienne	Altération de l'email dentaire
Vaginose bactérienne	Diabète de type 1
	Asthme
	TSA

10 Toxicité de la vitamine D

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare. Elle a été observée pour des concentrations de 25(OH)D supérieur à 150 ng/ml (>374 nmol/L). L'intoxication à la vitamine D entraîne une hypercalciurie avec risque de lithiase urinaire, et une hypercalcémie avec hyperphosphatémie. L'administration de 10 000 unités de vitamine D3 par jour pendant 5 mois n'a provoqué aucun effet secondaire, de même que l'administration de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 4 mois pendant 5 ans. Des doses de 4 000 UI/j de vitamine D3 pendant 3 mois et de 50 000 UI/j pendant 2 mois ont été administrées sans toxicité. Il n'y a pas de risque de toxicité lié à la synthèse cutanée de la vitamine D. Il n'existe pas de données sur la tolérance de l'administration de vitamine D pendant de nombreuses années (au-delà de 5 ans). Une hypersensibilité à la vitamine D a été rapportée lors de l'administration de vitamine D chez des sujets atteints de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose, la tuberculose et les lymphomes, en raison de la production extrarénale de 1,25(OH)2D par les macrophages. Chez ces patients, les concentrations de 25(OH)D doivent être maintenues entre 20 et 30 ng/ml pour prévenir une carence en vitamine D et une hyperparathyroïdie secondaire. Bien que le foie métabolise la vitamine D, l'insuffisance hépatique n'est pas une contre-indication à la supplémentation en vitamine D [111].

CHAPITRE 4 : VITAMINE A ET GROSSESSE

1 Définition et structure chimique de la vitamine A

La vitamine A, il s'agit de la première vitamine découverte ce qui lui a valu la première lettre de l'alphabet. Elle a été découverte en 1913 par McCollum et Davis, est une vitamine liposoluble qui se trouve dans la nature sous deux formes :

- Rétinol retrouvé dans les produits animaux (dans les os et les muqueuses)
- Bêta-carotène ou provitamine A retrouvé dans le règne végétal

Les caroténoïdes sont des tetraterpènes (4*10C) qui sont constitués de 8 unités isoprènes (8*5C) Le bêta-carotène coupé en deux donne deux molécules de rétinol. Le rétinol est ensuite réduit en rétinol.

La vitamine A possède quatre unités isoprènes : un cycle et une chaîne isoprénique terminée par une fonction alcool primaire. Le rétinol (vitamine A) possède 5 doubles liaisons conjuguées en configuration trans.

La vitamine A est essentiel pour la croissance et le développement normal du fœtus, ainsi que le maintien de la grossesse pendant le dernier trimestre quand les organes fœtaux subissent la prolifération cellulaire.

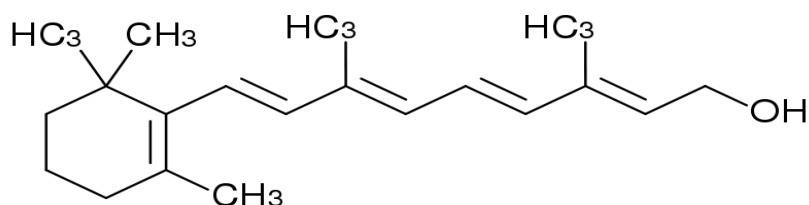


Figure 14 : structure de la vitamine A

2 METABOLISME DE LA VITAMINE A

2.1 Absorption digestive

Les esters de rétinol sont hydrolysés au cours de la digestion des graisses par une lipase pancréatique (cholestérol estérase) en rétinol pour passer la paroi intestinale, son absorption étant favorisée par les lipides et les sels biliaires. Dans la cellule, le rétinol est réestérifié et

incorporé dans les chylomicrons qui passent dans la lymphe par exocytose. Le β -carotène est absorbé par la cellule épithéliale qui l'hydrolyse ensuite en rétinol. Les chylomicrons sont transformés en « restes chylomicrons » (chylomicrons remnants) qui sont fixés puis incorporés par des « récepteurs hépatiques ». Le foie est l'organe de stockage de la vitamine A.

Les caroténoïdes, précurseurs de la vitamine A, sont absorbés par diffusion passive, leur absorption allant de 5 à 50%.

2.2 Distribution

La concentration plasmatique normale de rétinol chez l'adulte est de 300 à 700.

Le foie libère du rétinol dans le plasma, sous forme liée à la RBP (retinol-binding-protein). Dans le plasma, le rétinol fixé à la RBP forme avec la pré-albumine, ou transthyrétine, un complexe qui fixe la thyroxine. La fixation de rétinol à la RBP est nécessaire à la formation du complexe ternaire. Sous forme libre, la RBP est éliminée par filtration glomérulaire.

Dans les cellules des tissus cibles, le rétinol et ses dérivés se fixent sur des transporteurs appelés CRBP (cellular retinol binding protein) et CRABP (cellular retinoid acid-binding protein). Le rôle de ces transporteurs serait d'assurer le passage du rétinol et de l'acide rétinoïque dans le noyau, mais l'hypothèse qu'ils pourraient dans certains cas le séquestrer dans le cytoplasme a été avancée.

Dans le noyau, on trouve des récepteurs à l'acide rétinoïque appelés RAR (retinoic acid receptor), de type α , β et γ , et RXR α , β et γ , ainsi que leurs cibles, les RARE (retinoic acid responsive elements). Au niveau de la rétine, le rétinol est lié à l'opsine et forme la rhodopsine.

2.3 Stockage :

Après absorption, la vitamine A est transportée dans les chylomicrons lymphatiques jusqu'au foie où elle est stockée sous forme d'ester d'acide palmitique. La concentration hépatique est d'environ 800 UI/g. Cette quantité représente 90% du pool corporel et est susceptible de couvrir les besoins pendant plusieurs mois. Le carotène est transformé dans

l'organisme en vitamine A : ce qui n'est pas métabolisé est stocké dans le tissu adipeux sous-cutané. Du foie, le rétinol peut être libéré dans le sang et transformé par la protéine de liaison du rétinol, dont le métabolisme est lié à celui du zinc [144].

2.4 Excrétion :

Le rétinol est conjugué en bêta-glucuronide et oxydé en rétinol et en acide rétinoïque. Les différents glucuronides, hydrosolubles, sont éliminés dans les urines. Le glucuronide de l'acide rétinoïque subit un cycle entéro-hépatique et est éliminé dans les fèces. Au cours des maladies aiguës, ou lors d'une surcharge en vitamine A, le rétinol libre apparaît dans les urines. Le rétinol apparaît dans les urines et dans les fèces.

3 ROLE DE LA VITAMINE A :

3.1 Rôle de la vitamine A dans la vision :

La participation de la vitamine A à la fonction visuelle est bien établie. Les pigments photosensibles des bâtonnets et des cônes de la rétine (respectivement une rhodopsine et trois iodopsines) sont constitués d'apoprotéines spécifiques. L'exposition à la lumière provoque la séparation des apoprotéines et du rétinol. L'adaptation à la lumière crépusculaire comporte l'augmentation de la teneur des cônes et bâtonnets en leurs pigments spécifiques respectifs. Pour les cônes cette adaptation est de quelques minutes, pour les bâtonnets, elle est de l'ordre de 1 heure. Toutes les deux sont prolongées en cas d'avitaminose [144].

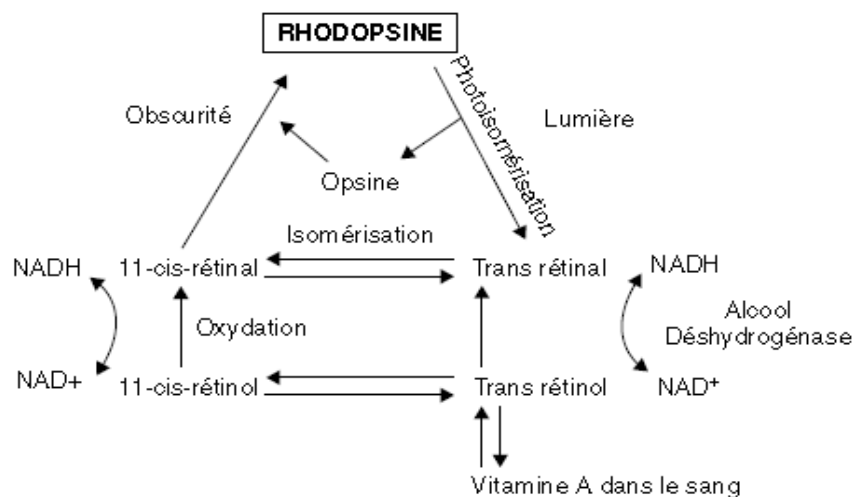


Figure 15: rôle de la vitamine A dans la vision

3.2 Rôle de la vitamine A pour la peau et les muqueuses

La vitamine A a une fonction dans le maintien de l'intégrité des épithéliums. Elle favorise la synthèse des mucopolysaccharides et la sécrétion de mucus. Elle est nécessaire à la différenciation normale des cellules des tissus épithéliaux (peau, muqueuses, parois des vaisseaux sanguins, cornée, etc.) [145].

3.3 Autres propriétés

De nombreux travaux font apparaître d'autres propriétés du rétinol et du Bêta-carotène. Sur le plan immunitaire, un déficit en vitamine A ou de faibles apports en Bêta-carotène peuvent altérer les fonctions immunitaires et majorer la gravité et la fréquence des infections. Dans la prévention du cancer, il semble qu'un apport élevé de Bêta-carotène est associé à un risque moindre de cancer du poumon. De même, dans de moins fortes proportions, pour les cancers du col utérin, de l'œsophage, de l'estomac et du sein. Les études de Wald ont prouvé une relation entre l'abaissement des taux sériques de vitamine A et le risque de cancer des épithéliums [145].

4 LES BESOINS ET LES SOURCES ALIMENTAIRES EN VITAMINE A

Autrefois exprimés en UI (unité internationale), les apports conseillés s'expriment maintenant en μg (1 μg rétinol micro^{3,3} UI) ou en ER carotinol (équivalent rétinol), cette dernière unité présentant l'avantage d'inclure les caroténoïdes précurseurs de vitamine A. Les taux recommandés ont été calculés à partir de la quantité assurant la meilleure adaptation à la vision nocturne. Cette quantité a été triplée pour tenir compte des susceptibilités individuelles. Les besoins sont augmentés chez la femme prenant des contraceptifs oraux, chez le fumeur et en cas de forte pollution de l'environnement.

Tableau 12: Besoins en vitamine A

Nourrisson jusqu'à 3 ans	400 ER/J
4 ans à 9 ans	600 ER/J
Adolescent	800-1000 ER/J
Homme	1000 ER/J
Femme	800 ER/J
Femme enceinte, allaitante	1200-1400 ER/J

Sources animales de vitamine A préformée, principalement le palmitate de rétinyle et de plus petites quantités d'autres esters de rétinyle, notamment le stéarate, le myristate et l'oléate, ainsi que de très petites quantités de caroténoïdes de provitamine A. Les sources particulièrement riches en vitamine A préformée sont le foie, le lait entier, le jaune d'œuf et le poisson. La vitamine A alimentaire est également obtenue à partir de sources végétales sous forme de caroténoïdes de provitamine A. Parmi les caroténoïdes, le b-carotène est le plus abondant. Il est efficacement absorbé et plus facilement converti en rétinol que les autres caroténoïdes. Les carottes, les épinards et d'autres fruits et légumes de couleur foncée sont des sources riches en caroténoïdes provitamines. Ces aliments peuvent également contenir des caroténoïdes qui ne peuvent pas être convertis en vitamine A, mais qui sont également considérés comme ayant des effets bénéfiques sur la santé humaine. Il s'agit, par exemple, de la lutéine et du lycopène [146].

5 CARENCE EN VITAMINE A CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La carence en vitamine A est l'une des principales priorités de santé collective dans le monde actuel, avec l'anémie ferriprive et la carence en iode. L'International Vitamin A Consultative Group a recommandé qu'une prévalence de la cécité nocturne de 5 % pendant la grossesse, telle qu'observée dans les études de population, soit suffisante pour classer la Carence en vitamine A comme un problème de santé publique.

Entre 1995 et 2005, la carence en vitamine A a touché environ 19 millions de femmes enceintes, et on estime à 9,8 millions le nombre de femmes enceintes atteintes d'héméralopie dans le monde, la majorité d'entre elles étant originaires d'Afrique et d'Asie du Sud-Est [147].

L'OMS définit la Carence en vitamine A pendant la grossesse comme un taux de rétinol sérique $<0,70$ mol/L, cette condition étant considérée comme un problème de santé publique grave lorsque la prévalence se produit chez 20 % ou plus des femmes enceintes ; modérée lorsqu'elle touche entre 10 % et 20 % ; et légère lorsqu'elle se situe entre 2 % et 10 % [148].

Des études menées dans des pays en développement ont également révélé une prévalence élevée de la Carence en vitamine A chez les femmes enceintes : 24,6 % d'un échantillon de 3 270 femmes enceintes en Iran [146] ; 20 % de 80 en Egypte [149] ; 18,5 %

de 200 au Bangladesh [150] ; 15,8 % de 101 au Nigeria [151]; 13,8 % de 738 en Guinée-Bissau. Une analyse récente incluant des études menées en Éthiopie, au Kenya, au Nigeria et en Afrique du Sud a montré que la prévalence de la DAV varie de 21 % à 48 % chez les femmes enceintes [152].

Au Maroc selon les enquêtes réalisées par le ministère de la santé ont montré que 10 % des femmes en âge de procréer et 40,9 % des enfants de 6 à 72 mois souffrent d'une carence en vitamine A dont 3,2 % ont une carence sévère.

5.1 Etiologies :

Trois principales étiologies sont retenues pour expliquer une hypovitaminose A :

- La carence d'apport : le facteur socioéconomique et alimentation mal équilibré
- Le défaut d'absorption intestinale : Troubles digestifs ; la prise de régime alimentaire dépourvue de lipides l'absorption de la vitamine A est favorisé par les lipides.
- Des perturbations du stockage en lien avec des hépatopathies[145].

5.2 Conséquences de la carence en vitamine A :

Le scénario le plus courant impliquant la carence en vitamine A se produit lorsqu'il y a une réduction aiguë de l'apport alimentaire en vitamine A, ou lorsqu'il y a une période prolongée de pénurie alimentaire, ou une combinaison simultanée de ces deux conditions, c'est-à-dire à la fois prolongée et grave, avec la médiation possible d'une maladie sous-jacente. La carence en vitamine A peut entraîner des troubles subcliniques tels qu'une mobilisation défectueuse du fer, une altération de la différenciation cellulaire et une diminution de la réponse immunitaire, ou des troubles cliniques tels qu'une morbidité infectieuse accrue, un retard de croissance, une anémie et cécité nocturne qui est causée par l'ulcération de la cornée et la kératomalacie.

La vitamine A est importante pour la femme enceinte et pour le fœtus, car elle est essentielle au maintien de la vision nocturne de la mère et de la santé oculaire du fœtus, ainsi qu'au développement d'autres organes et du squelette du fœtus et au maintien du système immunitaire du fœtus [148].

6 Surdosage en vitamine A

L'hypervitaminose A est essentiellement due à un excès d'apport d'origine alimentaire ou consécutif à une automédication inadaptée et prolongée. Certaines maladies pourraient également être responsables de cette pathologie : diabète, insuffisance rénale chronique, hypothyroïdie, hyperlipidémie et glomérulonéphrite. Dans ce cas de figure, la synthèse de RBP est insuffisante pour assurer une régulation correcte de la vitamine A, cette dernière s'accumule alors au niveau des tissus, ce qui explique l'apparition d'une toxicité.

L'intoxication chronique se manifeste par une anorexie, des insomnies, des diarrhées, des nausées et des vomissements, une hépatomégalie, une desquamation de la peau, une alopecie, un prurit et des œdèmes au niveau des paupières. Biologiquement, une augmentation des teneurs plasmatiques de rétinol, de RBP et, en particulier, d'ester de rétinol est retrouvée [148].

7 Risque tératogène :

L'excès de vitamine A a des effets tératogènes, cela a été démontré chez plusieurs espèces animales, le type de malformation dépendant du niveau de vitamine A et du stade gestationnel auquel la vitamine A est administrée. Compte tenu de la tératogénicité de la vitamine A chez l'animal et de l'isotrétinoïne chez l'homme, la vitamine A (et non le bêta-carotène) a été considérée comme tératogène, en particulier pendant les 60 premiers jours suivant la conception chez l'homme. L'isotrétinoïne est un médicament qui contient l'un des nombreux dérivés de la vitamine A, l'acide 13-cis-rétinoïque, qui est très utilisé pour traiter les affections dermatologiques, en particulier l'acné kystique et l'acné nodulaire. Il est considéré comme tératogène et est contre-indiqué pendant la grossesse.

Le mécanisme d'action par lequel la vitamine A exerce une tératogénicité est attribué à l'influence de concentrations élevées de certains métabolites de l'acide rétinoïque (tels que l'acide trans-rétinoïque et l'acide 13-cis-rétinoïque) sur la fonction des gènes pendant les périodes critiques de l'organogenèse et de l'embryogenèse. Les préoccupations concernant la tératogénicité de la vitamine A chez l'homme ont commencé avec l'étude menée par Rothman et al qui a conclu qu'un apport total en vitamine A chez les femmes enceintes de plus de 15

000 UI (4500 µg d'équivalents rétinol [ER]) par jour dans l'alimentation ou de plus de 10 000 UI (3000 g d'ER) Sous forme de suppléments augmente le risque d'anomalies du développement des tissus de la crête neurale (sur lesquels l'acide 13-cis-rétinoïque a un effet tératogène). Des apports de cet ordre ne sont pas rares dans les populations des pays à haut revenu dont l'alimentation habituelle contient des niveaux de vitamine A plus élevés que ceux recommandés et qui consomment souvent des suppléments vitaminiques et/ou des aliments riches en vitamine A préformée comme le foie.

Il existe peu d'informations publiées sur les doses de vitamine A qui présentent un risque pour les femmes en âge de procréer ou à différents stades de la grossesse. Lorsque la dose de vitamine A préformée est supérieure à 10 000 UI par jour, il peut y avoir un risque potentiel de tératogénicité. Des rapports font état de malformations chez les enfants lorsque leur mère consomme des doses élevées de vitamine A préformée pendant la grossesse (>25 000 UI/jour). Ces rapports mettent en évidence des anomalies de l'appareil urinaire. L'augmentation de la vitamine A préformée (acide rétinol) dans le sang maternel au cours du premier trimestre de la grossesse est associée à des fausses couches et à des malformations congénitales touchant les systèmes nerveux central et cardiaque. Ainsi, compte tenu du risque de malformation cardiaque, un apport en rétinol supérieur à 10 000 UI par jour pendant la grossesse est considéré comme un facteur de risque de cardiopathie fœtale (risque absolu compris entre 1 % et 2 %), ce qui suggère une indication pour une échocardiographie fœtale pendant la période prénatale [153].

La vitamine A à forte dose ne doit être prescrite pendant la grossesse qu'en cas de carence avérée. Cette prescription impose une surveillance des apports alimentaires en vitamine A de la femme enceinte et contre-indique toute autre complémentation qu'elle entreprendrait sans avis médical. La supplémentation en vitamine A est déconseillée en cas d'allaitement du fait du risque de surdosage chez le nouveau-né.

CHAPITRE 5 : FER ET GROSSESSE

L'organisme d'un adulte contient entre 2,5 et 4 g de fer (50 mg/kg) dont environ 1,8 mg sont contenus dans les globules rouges qui se présente sous deux formes : le fer héminique (65%) et le fer non héminique (35%). Le fer héminique appartient à une structure moléculaire appelée hème (du grec haima, qui signifie sang), il est indispensable à la constitution et à la production de certaines protéines : l'hémoglobine (Hb) (pigment respiratoire des globule rouges qui assure les échanges d'oxygène) de la myoglobine (forme de réserve d'oxygène du muscle) et il assure également la synthèse des enzymes hémoprotéiques, qui joue un rôle crucial dans le métabolisme.

La carence en fer est l'un des troubles nutritionnels les plus courants dans le monde, mais aussi le plus grave. Pendant la gestation, les besoins en fer augmentent en fonction de la croissance et du développement du fœtus. Malheureusement, l'alimentation n'apporte pas toujours la quantité de fer nécessaire, ce qui en résulte un état de carence qui peut avoir de graves conséquences sur la santé de la mère et de l'enfant.

1 BESOINS EN FER AU COURS DE LA GROSSESSE

Pendant la gestation, les besoins en fer augmentent jusqu'à atteindre 30 mg par jour. Au total, on estime que 1000 à 1200 mg de fer sont nécessaires pendant la grossesse. Environ deux tiers de ce fer sont destinés aux besoins de la mère et un tiers aux besoins du placenta et du tissu fœtal [154].

Tout au long de sa vie, chaque femme doit consommer quotidiennement des aliments riches en fer. Les femmes enceintes doivent être encore plus vigilantes quant à l'analyse de leur sang, car leur taux de ferritine reflète l'état de leurs réserves en fer.

La grossesse augmente la demande maternelle en fer pour trois raisons[154] :

- La première est l'augmentation des volumes de plasma et de sang maternels pendant la grossesse. Chaque gramme supplémentaire d'hémoglobine synthétisée par la mère nécessite 3,46 milligrammes supplémentaires de fer élémentaire.

- La deuxième est d'ordre fœtal, le fœtus a besoin de fer pour ses propres besoins métaboliques et d'apport en oxygène, ainsi que pour le chargement de ses réserves de fer endogènes relativement importantes qui seront utilisées au cours des six premiers mois de la vie postnatale.
- La troisième est le placenta, qui est un organe hautement actif sur le plan métabolique et qui a de gros besoins en fer. Il a la capacité de stocker du fer dans les cellules réticulo-endothéliales résidentes afin de constituer un tampon en cas de périodes de faible apport en fer maternel

1.1 Mesures de besoins en fer aux différents stades de la grossesse

Les besoins en fer ne sont pas quantitativement les mêmes tout au long de la grossesse. Ils augmentent au fur et à mesure du développement de l'unité foetoplacentaire de l'augmentation de la masse érythrocytaire et la croissance du placenta.

Au cours du premier trimestre, les besoins (estimés à 0,8 mg/j) sont plus faibles qu'avant la grossesse en raison de l'arrêt des menstruations et de 4-5 mg/jour au deuxième trimestre, et à 7,5 mg/jour au troisième trimestre [155,156].

Pour répondre à l'accélération des besoins physiologiques en fer, l'absorption du fer alimentaire et la mobilisation du fer des réserves doivent augmenter [155].

Les réserves en fer de l'organisme maternel (estimées à environ 500 mg en l'absence de carence préalable) sont rapidement mobilisées par l'accroissement de la masse érythrocytaire, ce qui entraîne un effondrement physiologique de la ferritine plasmatique dès la fin du deuxième trimestre [157]. Environ 40 % des femmes commencent leur grossesse avec des réserves en fer faibles ou absentes (ferritine sérique < 30 µg/L) et jusqu'à 90 % ont des réserves en fer < 500 mg (ferritine sérique < 70 µg/L), ce qui est insuffisant pour couvrir les besoins accrus en fer pendant la grossesse et le post-partum[158]. En France, 93 % des femmes en âge de procréer ont des apports alimentaires en fer inférieurs aux recommandations, 20 à 25% n'ont aucune réserve martiale [159].

Il existe des mécanismes d'adaptation maternelle pour faire face à l'augmentation des besoins en fer : l'aménorrhée (épargne des pertes martiales), mais surtout l'augmentation de la

capacité d'absorption intestinale du fer héminique et minéral à partir de 20 semaines (de 10 à 40% globalement en fin de grossesse), qui sont modulées par l'état des réserves martiales [157].

Le fer héminique (40 % du fer contenu dans les tissus animaux) est relativement bien absorbé (25 %), l'absorption du fer d'origine végétale ne dépasse pas 5 % [3].

Tableau 13: Apports nutritionnels recommandés (ANR) pour le fer chez les femmes [156]

Age	AJR	Grossesse	Allaitement
De la naissance à 6 mois	0,27 mg		
7-12 mois	11 mg		
1-3 ans	7 mg		
4-8 ans	10 mg		
9-13 ans	8 mg		
14-18 ans	15 mg	27 mg	10 mg
19-50 ans	18 mg	27 mg	9 mg
51 ans et plus	8 mg		

1.2 Mesure des dépenses en fer pendant la grossesse

La femme enceinte doit faire face à différents postes de dépense [155]

- Le premier est représenté par expansion de la masse des globules rouges maternels qui nécessite pour l'ensemble de la grossesse 450 mg de fer, essentiellement au cours des derniers trimestres de la grossesse.

- La femme enceinte doit également se procurer le fer nécessaire à la croissance et à la constitution des réserves martiales du fœtus, ce qui représente environ 270 mg de fer et qui seront utilisées au cours des six premiers mois de la vie postnatale.

- Les besoins du tissu placentaire qui représentent 90 mg de fer

- A ces dépenses, liées à la gestation, s'ajoutent les pertes physiologiques de fer qui reflètent le fonctionnement de l'organisme, c'est-à-dire les pertes dans l'urine, la sueur et la bile. Ces pertes physiologiques représentent environ 0,8 à 1 mg de fer éliminé par jour, soit environ 230 mg pour l'ensemble de la grossesse et une perte de sang à l'accouchement correspondant à 150 mg de fer.

•Il y a une économie de fer pendant la grossesse (260 mg) puisque la femme n'a plus ses règles, mais malgré cela, c'est 1040 mg de fer que la femme enceinte doit théoriquement puiser dans son alimentation et ses réserves pour répondre aux besoins de la grossesse.

Tableau 14: Equilibre du fer pendant la grossesse [155] :

	Quantité, mg
Fer fœtal	270
Fer placentaire	90
Perte de fer corporel maternel de base	230
Expansion de la masse des globules rouges maternels	450
Besoins totaux en fer pendant la grossesse	1040
Contraction de la masse des GR après l'accouchement (450 mg) moins le sang perdu lors de l'accouchement (150 mg)	-300
Perte nette de fer de la grossesse pour la mère	740

Au cours de la grossesse les pertes de fer de la femme enceinte sont 3 à 4 fois plus importantes que durant la même en dehors de la grossesse.

Une partie importante de ce fer sera récupérée après la grossesse à l'exception du fer perdu par les saignements lors de l'accouchement (150 mg). Il faut tenir dans le bilan du fait que 450 mg de fer accaparés par l'augmentation de la masse érythrocytaire ne sont pas tous perdus pour la mère. En effet, elle les récupéra dans ses réserves après l'accouchement lorsque le volume sanguin sera ramené à ce qu'il doit être en dehors de la grossesse [155].

2 SOURCES ALIMENTAIRES ET LEUR TENEUR EN FER :

Le fer apporté par l'alimentation se présente sous deux formes, le fer héminique que l'on trouve dans la viande et le poisson (où il y a de l'hémoglobine ou de la myoglobine), fer bien absorbé par l'organisme appelé fer biodisponible (10 à 30%) et le fer non héminique que l'on trouve dans les céréales, les légumineuses, les fruits, les légumes, les œufs et les produits laitiers, fer beaucoup moins bien absorbé (1 à 5 %, fer peu biodisponible) [160].

Les aliments les plus riches en fer sont les abats, les viandes et les légumes secs, mais les légumes verts sont plutôt pauvres en fer. L'absorption du fer dépend également de la

nature des substances contenues dans l'aliment, certaines favorisant l'absorption et d'autres la ralentissant. Par exemple, la vitamine C contenue dans les fruits et légumes stimule l'absorption du fer (aliments riches en substances réductrices), tandis que le café, le thé, le Vin et certaines fibres alimentaires, comme le son, freinent son absorption (aliments riches en substances chélatrices). En fait, la couverture des besoins en fer est moins facile qu'on ne le pense. En France, des études récentes ont confirmé ce problème, pour une grande partie de la population, les apports en fer sont insuffisants car la teneur en fer de la ration alimentaire est trop faible [160].

Tableau 15: Aliments riches en fer (taux moyens en mg/100g) [160] :

Aliments	Teneur en fer mg/100g	Aliments	Teneur en fer mg/100g
Levure de bière sèche	18	Abricot sec	5,5
Poudre de cacao sans sucre	12	Huître	5,5
Foie de mouton	11	Amande	5
Foie de volaille	9	Noisette	4,5
Farine de soja	9	Bœuf rôti	4,5
Lentille crue sèche	8	Figue sèche	4
Foie de veau	8	Sardine	3,5
Moule cuite	7,5	Noix	3
Jaune d'œuf	6,5	Épinard	3
Persil	6,5	Côte de bœuf	3
Haricot blanc	6	Datte	3
Pois cassé	6	Rumsteck	2,5
		Jambon	2,5
		Lait de vache	0.04

Les épinards sont réputés pour leur teneur en fer mais le fer contenu est sous forme non héminique. Il sera donc très mal absorbé (3 à 5%.) la quantité de fer absorbé par 100g d'épinard varie entre 0.04-0.11mg. Les épinards ne sont donc pas une bonne source de fer, mais on peut tout de même noter qu'ils sont riches en fibres, en vitamines et en minéraux antioxydants. Leurs intérêts nutritionnels et diététiques restent donc indéniables.

3 ROLES PHYSIOLOGIQUES DU FER

Le fer, élément indispensable à la croissance et à la survie des organismes, joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Il existe dans l'organisme sous deux formes : le fer héminique (Fe^{2+}) et le fer non héminique (Fe^{3+}).

- Le fer héminique est celui qui contribue à la structure de l'hème, il est partie intégrante de l'hémoglobine et de la myoglobine permettant ainsi le transport de l'oxygène dans les globules rouges et les muscles (notamment le cœur) et à la formation des globules rouges dans le sang (érythropoïèse).

- Il contribue également au transport d'électrons dans les mitochondries en agissant sur les cytochromes, à la destruction des peroxydes dans le cerveau, par stimulation des catalases et des peroxydases. Il participe à l'hydroxylation des stéroïdes au niveau des glandes surrénales, il intervient aussi dans le métabolisme des catécholamines par action sur les monoamine-oxydase et il participe à la synthèse de l'ADN en activant la ribonucléotide réductase au niveau des ribosomes et des noyaux de la cellule.

- Le fer non héminique n'est pas incorporé dans la structure de l'hème mais est présent dans certaines enzymes et correspond aux formes de transport (transferrine) et de réserve du fer (la ferritine et l'hémosidérine). Les réserves de fer sont essentiellement localisées dans le foie, la rate, la moelle osseuse et les muscles squelettiques (sous forme d'hémosidérine). La transferrine est la protéine de transport du fer. Elle l'apporte aux tissus qui en ont besoin avec en premier lieu le tissu hématopoïétique. Son rôle ne s'arrête pas là puisqu'elle assure également la récupération du fer libéré par les globules rouges et l'hémoglobine. Ainsi lors de la destruction des globules rouges, le fer est conservé afin d'être réutilisé.

4 CARENCE EN FER

La carence en fer est définie comme un "état de santé dans lequel la disponibilité du fer est insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme" et peut être présente avec ou sans anémie. L'anémie touche 1,97 milliard de personnes (27 % de la population) dans le monde, 50 à 80 % des cas étant attribuables à une carence en fer. Dans l'anémie ferriprive, les concentrations d'hémoglobine et/ou le volume des érythrocytes sont réduits parce que l'individu n'a pas assez de fer pour produire des globules rouges [156].

Selon l’OMS, La carence en fer est la principale cause d’anémie, qui est la carence nutritionnelle la plus répandue dans le monde, touchant 33 % des femmes qui ne sont pas enceintes, 40 % des femmes enceintes et 42 % des enfants [161].

4.1 Carence en Fer au Maroc chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes

L’Enquête nationale sur les carences en fer et en iode de 1994 et l’Enquête nationale sur la carence en fer, l’utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A de 2000, toutes deux représentatives au niveau national, documentent la prévalence de l’anémie des jeunes enfants, des femmes et des hommes adultes.

Chez les femmes, les résultats de l’enquête nationale de 2000 indiquent qu’un tiers des femmes non enceintes souffraient d’anémie. Les différences de prévalence selon le milieu de résidence n’étaient pas marquées. La prévalence augmentait avec l’âge pour atteindre 38% chez les femmes de 45-49 ans. Chez les femmes enceintes, la prévalence d’anémie était estimée à 37% en 2000, un peu plus élevée que chez les femmes non enceintes. Les disparités selon le milieu de résidence étaient plus marquées chez les femmes enceintes, la prévalence étant de 40% en milieu rural et 35% en milieu urbain.

En 1994 (enquête nationale), 31% des femmes non enceintes et 46% des femmes enceintes souffraient d’anémie. La prévalence variait peu selon les caractéristiques sociodémographiques considérées (milieu de résidence et âge).

Tableau 16: Prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer au Maroc

Nom et date de l'enquête (Référence)	Caractéristiques des sujets	Age (années)	Effectif	Pourcentage de femmes avec	
				Toute anémie (femmes enceintes: Hb < 11,0 g/dL; femmes non enceintes: Hb < 12,0 g/dL)	Anémie sévère (toutes les femmes Hb < 7,0g/dL)
Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A 2000 (MDS, 2000)	Femmes non enceintes				
	Total	15-49	1784	32,6	n.d.
	Age				
		15-19	169	27,8	n.d.
		20-24	294	31,3	n.d.
		25-29	379	30,3	n.d.
		30-34	325	36,0	n.d.
		35-39	298	33,2	n.d.
		40-44	210	37,1	n.d.
		45-49	109	37,6	n.d.
	Résidence				
	Urbaine	15-49	981	33,9	n.d.
	Rurale	15-49	803	31,9	n.d.
	Femmes enceintes				
Total	15-44	462	37,2	n.d.	
Résidence					
Urbaine	15-44	224	34,8	n.d.	
Rurale	15-44	238	39,5	n.d.	

Tableau 17: Evolution de l'anémie chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes en âge de procréer 1994-2000 au Maroc

Prévalence de l'anémie en %		
	1994	2000
Enfants < 5 ans	35,4(n=3238)	31,5(n=1486)
Femmes en âge de procréer	30,8(n=3797)	33(n=1784)
Femmes enceintes	45,5(n=184)	37,2(n=462)

En 2000, la prévalence d'anémie Chez les enfants de moins de cinq et chez les femmes enceintes a baissé par rapport à son niveau en 1994 (respectivement 31,5% contre 35,4% et 37,2% contre 45,5%).

Une étude récente qui a été mener dans la Province d'Essaouira, Maroc qui a pour objectif de déterminer la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes et les facteurs qui lui sont associés au Maroc. Ils ont analysé 3806 dossiers obstétricaux de femmes enceintes entre février 2015 et janvier 2016. 1558 femmes présentaient une anémie. La prévalence de

l'anémie était élevée chez les femmes enceintes dans la province d'Essaouira, s'élevant à 41%. Les anémies hypochromes et microcytaires sont fréquentes dans cette étude, contrairement à la macrocytose qui est une forme rare qui représente 1,4%. Les anémies normocytaires normochromes et microcytaires hypochromes sont les plus importantes. Elles traduisent une anémie ferriprive ou anémie par carence en fer, dont l'étiologie est un manque d'apport alimentaire ou une mauvaise absorption du fer. En fait, l'anémie ferriprive est la forme d'anémie la plus courante dans le monde. Elle peut être corrigée par une supplémentation et par un régime alimentaire spécifique riche en fer [162].

Deux autres études ont montré une prévalence, 16,8 % à la ville de Témara (entre 12/2011 et 12/2012) [163], et 34% à Kenitra en 2015 [164].

Tableau 18: Prévalence de l'anémie au cours de la grossesse en fonction du pays [162–171]

	Effectif	Années	Prévalence de l'anémie au cours de la grossesse
Maroc :			
Essaouira	3806	02/2015-01/2016	41%
La ville de Témara	849	12/2011-12/2012	16.8%
Kenitra	477	2015	34%
Algérie (wilaya de sidi bel Abbes)	210	2010	46,86%
Mauritanie (Nouakchott)	111	1996	53.1%
Tunisie	200	1999	37.5%
Sénégal (Dakar)	480	2010	39%
Belgique	1311	09/2010-06/2011	16%
Suisse	381	2001	3%
Palestine	300	2015	25,7%

Le faible taux de prévalence de l'anémie en suisse est dû aux suppléments contenant du fer qui ont été pris par 65% des femmes.

L'analyse du régime alimentaire des femmes Marocaines a montré une consommation modérée d'aliments à teneur élevée en fer hémunique (viandes et produits laitiers) associée à une consommation plus importante de céréales, de matières grasses et de légumes. En effet,

l'alimentation des femmes reflète le schéma classique de l'alimentation marocaine basé sur la consommation du tagine familial, cuisiné avec ou sans viande, comportant principalement des légumes, des matières grasses (la sauce) et accompagné traditionnellement de pain. Ce modèle alimentaire semble être insuffisant pour combler les besoins en fer des femmes pendant la grossesse. Pour ce faire, il nécessiterait une attention particulière à l'alimentation des femmes et un suivi diététique régulier [162].

4.2 Etiologies :

L'étiologie de la carence provient essentiellement à l'augmentation des besoins et à un manque d'apport en fer qui est associé à une quantité infime stockée en début de grossesse. Durant les deux premiers trimestres de la grossesse, la femme enceinte puise ses réserves mais à partir du troisième trimestre, les apports en fer du fœtus dépendent uniquement du fer exogène. Dans certaines populations européennes, jusqu'à 40 % des femmes en âge de procréer ont un taux de ferritine sérique inférieur à 30 g/l traduisant l'effondrement de leurs réserves en fer [157].

- ❖ L'âge de la femme : le risque d'anémie est plus important chez l'adolescente enceinte que chez toute autre femme enceinte ; à l'adolescence, certains besoins de son organisme sont multipliés par deux pour sa croissance et pour le déroulement de sa grossesse, ce qui crée un état de carence.
- ❖ Nombre de grossesse : le risque d'anémie ferriprive est plus élevé chez les multipares que chez les primigestes.
- ❖ L'âge gestationnel : plus la grossesse avance en âge plus le risque d'anémie est élevé.
- ❖ L'espace intergénérisique moyen : les grossesses rapprochées augmentent considérablement le risque d'anémie ferriprive (absence de reconstitution d'un stock martial suffisant).
- ❖ Ménorragie préexistante pendant la grossesse (pertes martiales supérieures à 15 mg par mois) qui peut être liée à un dispositif intra-utérin en cuivre. Troubles du cycle (fréquents chez les adolescentes)

- ❖ Grossesses gémellaires (besoins accrus pour le développement fœtal)
 - ❖ Défaut d'absorption lié à une maladie inflammatoire chronique intestinale, à une résection chirurgicale digestive (duodénum, jéjunum) ou par chélation lors de L'absorption associée d'antiacides, de phosphates, de phytates (contenus dans le thé ou le café), la géophagie (ingestion volontaire de terre) de certaines coutumes ethniques.
 - ❖ Les infections : Infections : comme le paludisme et celles qui provoquent des saignements, comme l'ankylostomiase ou la schistosomiase.
 - ❖ Facteurs socioéconomiques : La mauvaise situation socio-économique et une alimentation insuffisante ou déséquilibrée expliquent pourquoi l'anémie carencielle est connue dans les pays en développement.
- **Femmes représentant un risque de carence :**
 - Les femmes en âge de procréer, en particulier celles qui ont des saignements menstruels abondants, car il y a une perte de sang pendant les menstruations.
 - Les multipares
 - Les grossesses gémellaires
 - Les femmes enceintes en âge d'adolescence
 - Les femmes végétaliennes surtout si elles ne consomment aucun produit d'origine animal

4.3 Diagnostic de la carence en fer et de l'anémie ferriprive :

Une évaluation de laboratoire est nécessaire pour un diagnostic définitif de la carence en fer. La ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) sont des tests clés utilisés pour diagnostiquer la carence en fer et l'anémie ferriprive. La ferritine sérique est l'indicateur le plus fiable de la carence en fer en l'absence d'inflammation ou de maladie chronique. Des taux inférieurs à 30 µg/l indiquent une carence en fer. Nous suggérons de dépister la carence en fer chez les femmes en mesurant la ferritine sérique. En cas d'inflammation, les taux de ferritine peuvent être élevés de manière trompeuse, de sorte que

des marqueurs tels que les taux de protéine C-réactive (CRP) peuvent être utiles si un taux de ferritine "faussement normal" est une préoccupation. La concentration du récepteur soluble de la transferrine est également élevée en cas de carence en fer tissulaire et n'est pas affectée par l'inflammation. Le CST peut également être considéré comme une alternative ou un complément à la ferritine sérique en tant que test diagnostique. Les seuils de CST proposés pour la carence en fer se situent entre 16% et 50% [156].

Chez les femmes enceintes, des taux de ferritine sérique inférieurs à 30 µg/L ont été utilisés pour définir la carence en fer, et le dépistage du taux de ferritine sérique (en plus de l'hémoglobine) au cours du premier trimestre a été recommandé [156].

La mesure simultanée de la CRP peut être utile pour interpréter des taux de ferritine sérique plus élevés chez les femmes enceintes [172].

L'anémie ferriprive est diagnostiquée lorsque les seuils de ferritine sérique, de CST et d'hémoglobine de l'OMS ne sont pas atteints, ces niveaux varient selon l'âge, le sexe et l'état physiologique. Les taux d'hémoglobine changent au cours de la grossesse, c'est pourquoi il est recommandé d'utiliser des seuils d'âge gestationnel (tels que ceux spécifiés par les Etats-Unis (Center for Disease Control and Prevention (CDC)) pour faciliter le diagnostic. Des seuils d'hémoglobine similaires par stade de la grossesse ont été proposés dans les directives britanniques pour le diagnostic de l'anémie [172].

Tableau 19: Taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie chez les femmes en âge de procréer [156]

	OMS	CDC		
Femmes non enceintes (Âgées de 15 ans et plus)	<12,0 g/dl	<12,0 g/dl		
Femmes enceintes	<11,0 g/dl	1 ^{er} trimestre : <11,0 g/dl	2 ^{ème} trimestre : <10.5g/dl	3 ^{ème} trimestre : <11g/dl

La mesure des taux de ferritine chez les patientes à risque peut permettre un traitement plus rapide.

A l'avenir, la mesure des concentrations sériques d'hepcidine pourrait fournir le plus d'informations sur les personnes qui devraient ou non-recevoir une supplémentation en fer [173].

L'hepcidine est le régulateur principal de l'absorption intestinale du fer et de la distribution du fer à partir des cellules réticulo-endothéliales. Elle est synthétisée par le foie en réponse au statut en fer et à l'inflammation. L'hepcidine est un régulateur négatif, ce qui signifie que des concentrations élevées réduisent l'absorption intestinale du fer et favorisent la séquestration du fer, tandis que des concentrations faibles augmentent l'absorption intestinale du fer et la libération du fer à partir des cellules réticulo-endothéliales. Les patients présentant un faible taux d'hepcidine ont probablement besoin de fer et répondront à un traitement par fer, tandis que ceux qui présentent un taux d'hepcidine élevé en raison d'une carence en fer ou d'une surcharge en fer n'ont pas besoin de fer supplémentaire et n'absorberont pas le fer alimentaire. Le début de la grossesse se caractérise par de très faibles concentrations d'hepcidine, ce qui indique un état de bilan ferrique négatif et fournit des preuves solides que les besoins en fer pendant la grossesse sont élevés [173].

4.4 Conséquences de la carence chez la mère :

La carence en fer au stade le plus avancé peut provoquer une anémie dont les manifestations cliniques sont : fatigabilité, diminution des performances physiques, céphalées, vertiges orthostatiques, dyspnée d'effort avec tachycardie réactionnelle et souffle systolique fonctionnel, pâleur cutanéomuqueuse.

Cette anémie est un véritable problème de santé publique. Ainsi, si les symptômes de l'anémie ferriprive sont bien connus, cette dernière n'est que le stade ultime de la carence, c'est-à-dire un épuisement des réserves.

La carence s'exprime à des niveaux très différents. Les polymorphismes des symptômes est expliqué par le rôle ubiquitaire du fer au niveau enzymatique et tissulaire.

➤ Il y'a une réduction de performance physique, une augmentation de la fatigabilité et l'augmentation du stress cardiovasculaire

➤ L'activité de myélopéroxydase, enzymes cytoplasmiques présentes dans les leucocytes est diminuée. Ceci, associé à des perturbations de l'immunité à médiation cellulaire, peut entraîner une moindre résistance de l'hôte à l'infection.

➤ Globalement, on observe une perturbation de l'activité de toutes les enzymes dans lesquelles le fer est impliqué, non seulement dans le cas des cytochromes mitochondriaux, mais aussi dans le cas des catalases et des peroxydases. Ces déficiences enzymatiques peuvent être responsables de multiples atteintes tissulaires au niveau de la peau (perlèche), des phanères (ongles plats, lignes horizontales sur les ongles (koïlonychie) et chute de cheveux) et des muqueuses (gastrite ou glossite).

Chez la gravide, la tolérance aux pertes sanguines péri-partum est fortement réduite. La mortalité maternelle augmente en fonction de la gravité de l'anémie ferriprive. Les causes comprennent un taux accru d'insuffisance cardiovasculaire, un risque élevé de choc hémorragique et des taux d'infection plus élevés.

Une anémie sévère (taux d'Hb inférieur à 7 g/dl) peut être responsable d'une mauvaise tolérance hémodynamique en cas d'hémorragie du post-partum entraînant une spoliation sanguine importante. Dans le post-partum immédiat, il peut y avoir décompensation d'une importante carence martiale prénatale non traitée, avec l'apparition d'un syndrome anémique plus ou moins aigu. Le risque de transfusion sanguine dans le post-partum est augmenté en cas d'anémie prénatale. Dans une étude du registre américain des naissances, environ 20 % des femmes enceintes hospitalisées pour des saignements pendant leur grossesse avaient un diagnostic associé d'anémie. Ces femmes avaient un risque neuf fois plus élevé de recevoir une transfusion sanguine, une durée moyenne de séjour plus longue et des coûts hospitaliers plus élevés.

4.4.1 Conséquences de la carence chez le fœtus et le nouveau-né

4.4.1.1 Anémie maternelle et poids de naissance :

Heureusement, lors d'une carence en fer maternelle légère, le fer est acheminé en priorité vers le fœtus. Cependant, lors d'une carence en fer modérée et sévère, l'ensemble de l'unité maternelle-placentaire-fœtale devient déficitaire en fer, avec des conséquences importantes à court et à long terme pour le fœtus.

Il est généralement admis que l'anémie augmente le risque de prématurité, celui de donner naissance à des enfants de faible poids et la mortalité périnatale. Mais la réalité est plus complexe et la question se pose de savoir si ces complications sont liées à l'anémie à la carence en fer ou à toute une série de facteurs de confusion (race, parité, grossesses multiples, naissance antérieure d'un enfant prématuré ou de faible poids, niveau socioéconomique, niveau d'éducation, etc.), qui n'ont pas été suffisamment pris en compte dans la plupart des études.

Dans plusieurs études, l'association entre l'hémoglobine maternelle et le poids de naissance suit une courbe en forme de U. Des taux d'hémoglobine supérieurs à 11,0 g/dl et inférieurs à 9,0 g/dl sont associés à un risque 2 à 3 fois plus élevé de nouveau-né de poids léger. Des taux d'hémoglobine supérieurs à 12,0 g/dl à la fin du deuxième trimestre sont associés à un risque accru de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin, probablement en raison d'un manque d'expansion du volume plasmatique.

Des poids de naissance inférieurs chez les femmes anémiques ont été signalés dans plusieurs études [174–176].

Une étude en Indonésie de janvier 2017 à octobre 2018. L'échantillon total de l'étude était de 6876 échantillons. La prévalence de l'anémie était de 46,6 %. 39,3% des 46,6% des participantes anémiques présentent une anémie légère. 90,7% (6238 bébés) sont nés avec un poids normal, et 9,3% (638 bébés) sont nés avec un faible poids. Les mères souffrant d'anémie sévère ont donné naissance à plus de bébés de faible poids à la naissance que de bébés de poids normal, soit 49 bébés (92,5%) contre 4 (7,5%). Les répondantes atteintes d'anémie légère ont donné naissance à plus de bébés de poids normal que de bébés de faible poids, soit 2 493 bébés (92,3 %) contre 208 (7,7 %). D'après le test statistique, la valeur de $p = 0,000$ ($p < 0,05$) a été obtenue, ce qui signifie qu'il existe une relation entre le statut anémique et l'incidence du faible poids à la naissance, l'anémie sévère étant un facteur de risque majeur [176].

Dans une cohorte chinoise prospective, l'anémie ferriprive avant la conception (Hb inférieure à 9,5 g/dl) était associée à un risque accru de restriction de croissance et de faible poids de naissance chez les nourrissons [174].

Une étude de cohorte prospective en Brésil portant sur 622 femmes L'anémie maternelle a été considérée comme un facteur de risque de poids faible/insuffisant à la naissance, après ajustement de la mesure de l'effet pour l'âge maternel, le revenu familial, l'infection urinaire, la parité, la consommation de boissons alcoolisées pendant la grossesse et l'indice de masse corporelle gestationnel [175].

Une étude israélienne basée sur la population et portant sur 153 396 accouchements a révélé que la présence d'une anémie définie par un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl au premier trimestre (8,6 % des patientes) était associée à un risque significativement accru d'accouchement prématuré et de poids de naissance inférieur à 2 500 g [157].

Une supplémentation précoce en fer et le maintien d'un taux d'Hb optimal (10-12 g/dl) tout au long de la gestation ont un meilleur résultat global en ce qui concerne les accouchements prématurés et les bébés de faible poids de naissance

4.4.1.2 Anémie ferriprive maternelle et durée de la gestation

Les taux d'hémoglobine maternels inférieurs à 9,0 g/dl augmentent le risque de naissance prématurée, de retard de croissance intra-utérin et de mort fœtale intra-utérine [158].

De nombreuses données montrent que l'anémie ferriprive maternelle en début de grossesse peut entraîner un faible poids de naissance suivi d'un accouchement prématuré. Une augmentation significative du risque de naissance prématurée en cas d'anémie au deuxième trimestre a été démontrée. Par exemple, les femmes galloises chez qui on a diagnostiqué pour la première fois une anémie (hémoglobine <104 g/L) entre la 13e et la 24e semaine de gestation présentaient un risque relatif de naissance prématurée, de faible poids de naissance et de mortalité prénatale 1,18 à 1,75 fois plus élevé. Cette association semble plus forte au cours du troisième trimestre. De nombreuses études montrent une association similaire [177]. Kumar et al. Et Monika et al. Ont trouvé une telle association lorsque les mères sont sévèrement anémiées, c'est-à-dire avec une Hb <7,0 g/dl [178,179].

Cela pourrait s'expliquer par l'état d'hypoxie chronique résultant de l'anémie, qui peut induire une réaction de stress, entraînant la production de corticotropinreleasing hormone (CRH), dont les concentrations élevées ont été identifiées comme un facteur de risque majeur

de naissance prématurée. En outre, le risque de naissance prématurée peut augmenter en raison des dommages oxydatifs causés aux érythrocytes et à l'unité fœtoplacentaire [180].

Tableau 20: Conséquences maternelles et fœtales de la carence en fer

Conséquences maternelles de l'anémie	Risques fœtaux liés à l'anémie maternelle et à la carence en fer
<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité maternelle en cas de perte de sang élevée - Effort cardiovasculaire de la mère - Réduction des performances physiques et mentales - Réduction des réserves sanguines péri partum - Risque accru de transfusion sanguine péri partum - Syndrome du lait insuffisant en cas d'anémie post-partum 	<ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance intra-utérin - Prématurité - Mort in utero

5 Toxicité

Le fer libre est un poison cellulaire par formation de radicaux libres et peroxydation lipidique. Sa toxicité apparaît lors de la saturation des capacités de transport et de stockage (transferrine et ferritine) et distribution de « fer libre ». Il a un effet corrosif lors de son contact direct et prolongé avec la muqueuse gastro-intestinale et il est responsable de la survenue d'une acidose métabolique par découplage des phosphorylases alcalines et par une accumulation de produits métaboliques (acide lactique). Lors d'un surdosage par voie orale, le pic plasmatique est en moyenne observé 4 à 6 heures après l'ingestion. En cas d'intoxication faible à modérée (< 50 mg/kg), seuls des troubles digestifs sont observés : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. Pris à une dose supérieure à 60 mg/kg, peuvent apparaître des troubles digestifs, une hémorragie digestive, une hypotension artérielle, des troubles de consciences, des convulsions, une coagulopathie, un infarctus du myocarde, une acidose métabolique, une hyperglycémie et une hyperleucocytose. Une hépatite nécrosante peut survenir 24 à 48 heures plus tard. Les intoxications par le fer faisaient parties des causes les plus fréquentes de décès toxiques chez l'enfant [181].

Certaines prédispositions génétiques (hémochromatose) conduisent à une accumulation du fer dans les réserves de l'organisme liée à une hyperabsorption digestive cette surcharge entraîne des dommages dans certains organes [160].

CHAPITRE 6 : IODE ET GROSSESSE

L'iode est un oligo-élément essentiel pour l'organisme humain, qui existe sous différentes formes chimiques, dont l'iodure, l'iodate et l'iode élémentaire. Présent en faible quantité chez l'homme adulte dont 10 à 20 milligrammes sont concentrés dans la glande thyroïde [182,183].

Il est présent en quantités relativement constantes dans les eaux salées, mais sa répartition sur terre et dans les eaux douces est inégale, d'où l'importance de la source d'alimentation en iode. Les fruits de mer et le poisson sont d'excellentes sources car l'océan est très riche en iode [182].

Dans notre corps c'est seulement par l'alimentation qu'il est apporté (poissons marins, crustacés, œufs, laitages). Son absence peut être gravement nuisible à notre organisme puis que c'est un constituant essentiel des hormones thyroïdiennes et un régulateur des fonctions de la glande thyroïde [183].

La grossesse est une circonstance où la disponibilité de l'iode pour la thyroïde maternelle est réduite.

1 BESOINS EN IODE ET MODIFICATION DE LA PHYSIOLOGIE THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GROSSESSE :

Un apport alimentaire adéquat en iode est essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. Pendant la grossesse, la production d'hormones thyroïdiennes augmente de 50%, ce qui accroît les besoins quotidiens en iode [184] cette augmentation de besoin est liée aux facteurs suivants [185,186] :

- 1) Dès les premières semaines de la grossesse, la concentration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dans le sérum maternel commence à augmenter, pour atteindre un pic entre 8 et 11 semaines et diminuer ensuite. L'hCG étant structurellement similaire à la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), les deux hormones se lient aux récepteurs de la TSH sur la thyroïde maternelle et renforcent la production d'hormones thyroïdiennes.

- 2) Après la conception, les concentrations élevées d'œstrogènes circulants diminuent le catabolisme de la protéine de transport des hormones thyroïdiennes, la thyroxin binding globulin (TBG) en majorant sa sialylation ce qui prolonge sa demi vie et aussi elle accroît sa synthèse hépatique. Par conséquent, les niveaux de TBG circulants sont multipliés par 1,5 augmentant les niveaux de triiodothyronine (T3) et Thyroxine (T4) totaux circulants et nécessitant une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes pour maintenir des niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes non liées.
- 3) Avant 20 semaines de gestation, le fœtus ne peut pas produire d'hormones thyroïdiennes de façon indépendante. Par conséquent, pendant cette période, le fœtus dépend entièrement des hormones thyroïdiennes maternelles et de l'apport en iode. Même après cette période, la synthèse des hormones thyroïdiennes du fœtus dépend de l'iode de la mère.
- 4) L'iodothyronine désiodase de type 2 et de type 3 sont présentes dans le placenta et y forment un microenvironnement. En raison de l'activité enzymatique élevée, surtout dans la seconde moitié de la période de gestation, la désiodation des hormones thyroïdiennes dans le placenta est active, et une grande quantité d'iode est consommée.
- 5) Au début de la gestation, le débit de perfusion rénal et le taux de filtration glomérulaire augmentent ; par conséquent, l'excrétion rénale d'iode augmente.

La production accrue d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse nécessite une disponibilité adéquate d'iode. Les femmes vivant dans des régions où la teneur en iode est suffisante commencent généralement la grossesse avec des réserves d'iode intrathyroïdiennes adéquates et sont capables de répondre aux exigences accrues de la grossesse, à condition de maintenir un apport en iode. Cependant, dans les régions déficitaires en iode, les femmes peuvent commencer leur grossesse avec des réserves d'iode intrathyroïdiennes insuffisantes qui s'épuisent rapidement ce qui peut conduire à une hypothyroïdémie, à une augmentation des taux de TSH et à une augmentation du volume de la thyroïde. Les besoins en iode restent élevés chez les femmes qui allaitent car le tissu mammaire en lactation exprime le symporteur d'iodure de sodium, qui concentre activement l'iode dans le lait maternel [184,187].

Les besoins physiologiques en iode sont accrus chez les femmes enceintes, passant de 150 µg/j à 250 µg/j. L'OMS et l'IOM des États-Unis ont formulé des recommandations sur les apports en iode qui tiennent compte des différents besoins avant la conception, pendant la grossesse et après l'accouchement. L'OMS recommande un apport en iode de 150 µg/jour pour les adultes non enceintes, augmentant à 250 µg/jour pendant la grossesse et l'allaitement. L'IOM américain recommande de même des apports en iode de 150 µg/jour chez les adultes non enceintes, de 220 µg/jour pendant la grossesse et de 290 µg/jour pendant l'allaitement [188,189].

Tableau 21: Apports nutritionnels recommandés en iode [187]

IOM			OMS		
Groupe de population	Apport en iode (µg/jour)	Limites supérieures tolérables	Groupe de population	Apport en iode (µg/jour)	Limites supérieures tolérables
0-6 mois	110		0-5 ans	90	
7-12 mois	130				
1 à 8 ans	90				
9-13 ans	120		6-12 ans	120	
>13 ans	150		>12 ans	150	
Grossesse	220	1100	Grossesse	250	500
Allaitement	290	1100	Allaitement	250	500

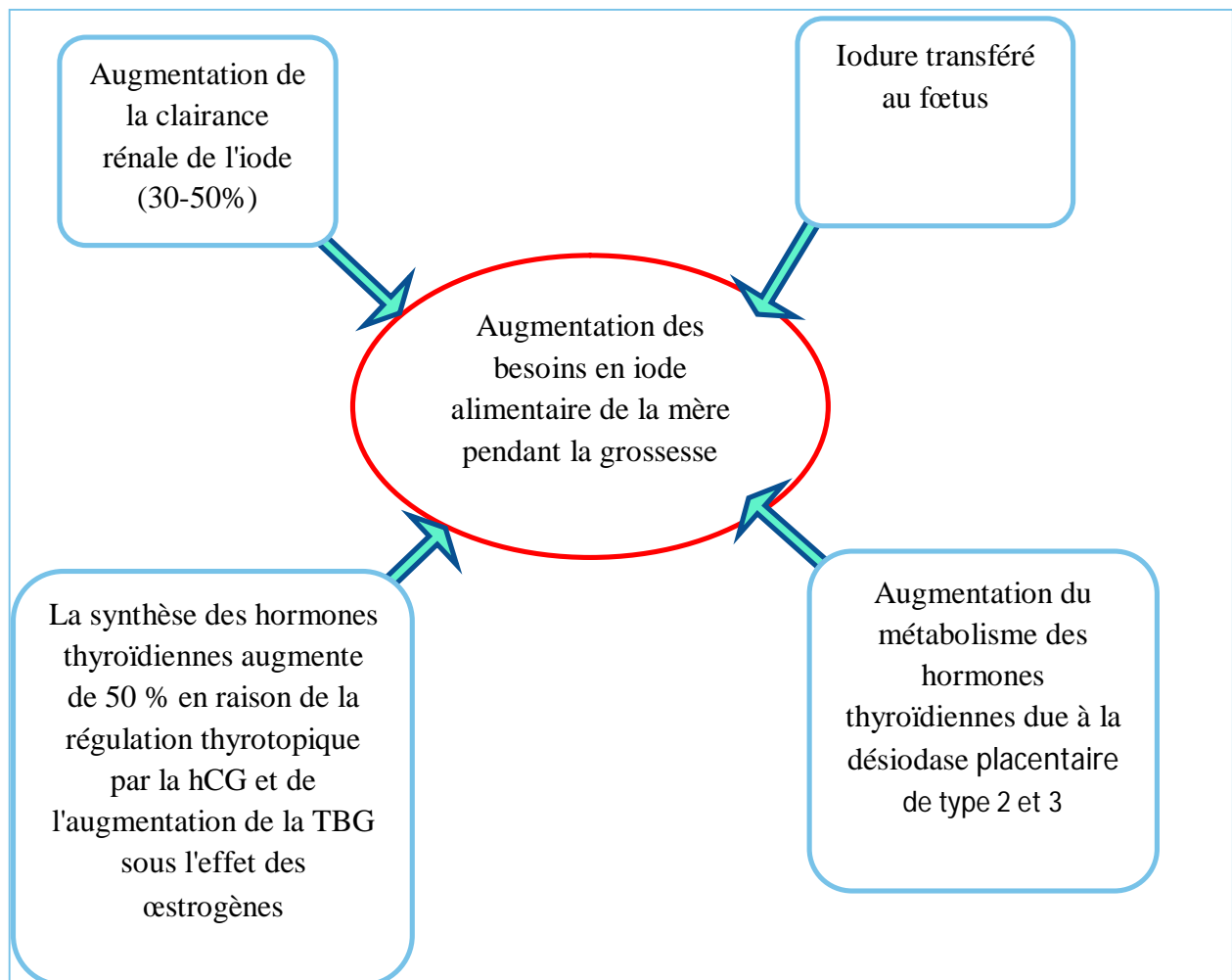


Figure 16: Mécanisme d'augmentation des besoins en iode alimentaire de la mère pendant la grossesse

2 L'IODE ET LES FONCTIONS THYROÏDIENNES

La thyroïde est un organe endocrinien et module, par l'intermédiaire de ses hormones, des fonctions centrales telles que la croissance cellulaire, le développement du cerveau, la maturation des organes centraux, le contrôle du rythme cardiaque et le maintien de la température corporelle. Cet organe concentre 99 % de l'iode disponible dans l'organisme, de sorte que la déplétion iodée est une cause majeure de pathologie thyroïdienne. L'iode est un élément essentiel de la structure chimique des hormones thyroïdiennes et est responsable de

leur biosynthèse. Outre la calcitonine, la thyroïde produit deux hormones très importantes : la T4 et T3. Jusqu'à ce qu'elles deviennent actives et disponibles pour les fonctions les plus variées de l'organisme, la structure de base des hormones thyroïdiennes dépend de la liaison des résidus d'iode, et la disponibilité de cet élément est donc une étape essentielle de leur formation. Une T4 est uniquement un produit thyroïdien, avec un taux de production de 80-100 g/jour. La T3 est également un produit de la thyroïde, mais elle est principalement produite (environ 80 %) dans les tissus extra-thyroïdiens, à partir de la désiodation de la T4, à raison de 30-40 g/jour. Une grande partie de ces hormones circule dans le sang, liée à des protéines de transport, notamment la TBG. Il s'agit d'une glycoprotéine, produite dans le foie, ayant un taux d'affinité très élevé pour la T4, mais beaucoup plus faible pour la T3. Sa concentration sérique chez les individus normaux est d'environ 1,5 mg/dl, une valeur qui augmente pendant la gestation [182].

3 CARENCE EN IODE AU COURS DE LA GROSSESSE

La carence en iode est la principale cause de lésion cérébrale chez l'enfant. Il en résulte une altération du développement cognitive et morale.

Les femmes enceintes et les femmes allaitantes sont exposées à un risque élevé de carence en iode car leurs besoins en iode sont augmentés de 40 % par rapport à ceux d'avant la grossesse. Il est particulièrement important pour la femme enceinte d'avoir suffisamment d'iode dans son alimentation. C'est en effet un élément essentiel du développement du fœtus notamment au niveau de cerveau. En dehors des lésions cérébrale pour le fœtus, la carence en iode pendant la grossesse entraîne aussi des problèmes de petit poids à la naissance, de prématurité et une augmentation de mortalité périnatale et infantile.

Selon l'OMS 2 milliards de personnes dans le monde sont exposées aux risques de carence en iode et, selon une autre estimation, 650 millions de personnes souffrent de goitre, 26,6 millions de lésions neurologique et 5,7 millions de crétinisme, les femmes enceintes, les mères allaitantes et leur progéniture sont plus sensibles aux effets néfastes de la carence en iode [190].

Au Maroc, les études estiment que la concentration médiane d'iode urinaire chez les femmes enceintes est inférieure à 100 µg/L, ce qui est très inférieur à la concentration appropriée (150-249 µg/L) [191].

3.1 Etiologies de la carence en iode [186,192]

- Une carence en iode, essentiellement retrouvée chez les populations habitant dans les régions où le sol est très pauvre en iode
- Une consommation régulière de végétaux riches en substances goitrigènes tel que les thioglucosides et les cyanoglucosides peut révéler ou accentuer une carence d'apport en iode préexistante.
- Certains polluants chimiques (perchlorate, Nitrate) peuvent également interférer dans le métabolisme de l'iode et constituer un risque pour les populations vulnérables.
- Des anomalies constitutionnelles des protéines intervenant dans le cycle thyroïdien de l'iode.

Tableau 22: Goitrigènes et leur mécanisme [192].

<u>Mécanismes</u>	
<u>Aliments :</u>	
Manioc, haricots de Lima, graines de lin, Sorgho, patate douce	Contiennent des glucosides cyanogènes ; ils sont métabolisés en thiocyanates qui entrent en compétition avec l'iode pour la captation thyroïdienne.
Légumes crucifères tels que le chou, le chou frisé, le chou-fleur, le brocoli, le navet, le colza.	Contiennent des glucosinolates ; les métabolites entrent en compétition avec l'iode pour l'absorption thyroïdienne.
Soja, millet	Les flavonoïdes altèrent l'activité de la peroxydase thyroïdienne
<u>Polluants industriels:</u>	
Perchlorate	Inhibiteur compétitif du symporteur sodium/iode, diminuant le transport de l'iode dans la thyroïde.
Autres (par exemple, les disulfures provenant de du charbon)	Réduire le captage d'iode par la thyroïde
Fumer	Le tabagisme pendant l'allaitement est associé à une réduction de la concentration d'iode dans le lait maternel. La concentration sérique élevée de thiocyanate due au tabagisme pourrait concurrencer l'iode pour son transport actif dans l'épithélium sécrétoire du sein.
<u>Nutriments :</u>	
Déficience en sélénium	Les peroxydes accumulés peuvent endommager la thyroïde, et la déficience en désiodase entrave la synthèse des hormones thyroïdiennes.
La carence en fer	Réduit l'activité de la thyroperoxydase dépendant de l'hème dans la thyroïde et pourrait diminuer l'efficacité de la prophylaxie iodée.
La carence en vitamine A	Augmente la stimulation de la TSH et le goitre par une diminution de la suppression du gène TSH β hypophysaire médiée par la vitamine A21

3.2 Diagnostic de la carence en iode

Concentration d'iode urinaire (CIU) de la mère :

La concentration médiane d'IU est recommandée par l'OMS pour évaluer l'apport en iode dans les populations de femmes enceintes et non enceintes. Dans des conditions de suffisance en iode, plus de 90 % de l'iode ingéré est excrété dans l'urine, alors qu'en cas de carence chronique en iode, l'excrétion peut être inférieure à 20 %, ce qui fait de la concentration urinaire en iode un bon indicateur de l'apport récent en iode ou du statut iodé à court terme. L'utilité de la CIU pour évaluer l'apport ou le statut individuel est limitée en raison des variations importantes au sein d'un même jour et entre les jours. Ces variations s'atténuent toutefois dans les grands échantillons de population, ce qui fait de la CIU un indicateur utile au niveau de la population. La CIU n'est pas un indicateur direct de la fonction thyroïdienne, mais des valeurs faibles suggèrent un risque accru de développer des troubles thyroïdiens. La CIU est généralement recueilli auprès d'enfants d'âge scolaire et extrapolé à la population générale ou à d'autres groupes de population ; cependant, ni ce groupe ni les femmes non enceintes ne constituent un substitut adéquat pour les femmes enceintes. Pour les femmes enceintes, un CIU médian inférieur à 150 µg/L indique un apport insuffisant en iode, un apport adéquat en iode de 150 µg/L à 249 µg/L, un apport supérieur aux besoins en iode de 250 µg/L à 499 µg/L, et des concentrations égales ou supérieures à 500 µg/L suggèrent un apport excessif (au-delà de ce qui est nécessaire pour prévenir et contrôler la carence en iode). Pour les femmes qui allaitent leurs nourrissons et les enfants de moins de deux ans, une CIU médiane inférieure à 100 µg/L indique un apport insuffisant en iode, et une concentration de 100 µg/L ou plus indique un apport adéquat en iode. Pour ces groupes de population, la catégorie d'apport en iode n'est pas extrapolée à la catégorie de statut iodé [193].

Tableau 23: Critères épidémiologiques pour l'évaluation de la nutrition en iode dans une population de femmes enceintes sur la base des concentrations médianes d'iode urinaire [194].

Iode urinaire médian µg/L	Apport en iode
<150	Insuffisant
150-249	Adéquat
250-499	Plus que suffisant
>500	Excessif

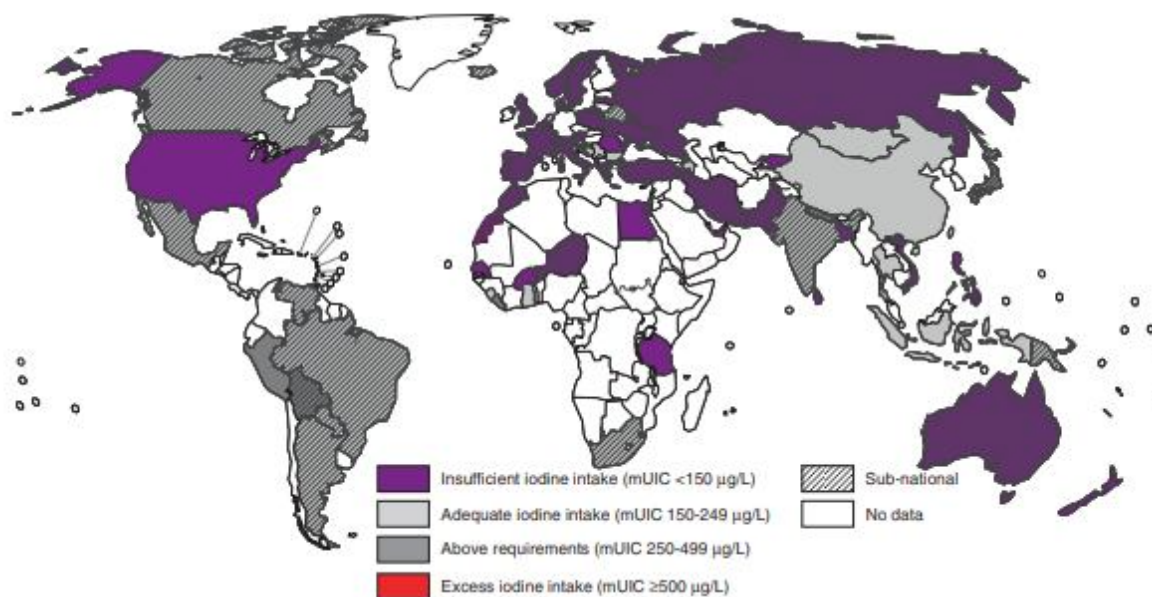


Figure 17: Nutrition iodée basée sur la concentration médiane d'iode urinaire (CIU) chez les femmes enceintes, par pays en 2016 [194].

3.3 Conséquences de la carence en iode au cours de la grossesse :

Les conséquences de la carence en iode sont variables et dépendent de la période de la vie, de l'intensité de la carence en iode, des facteurs environnementaux (cofacteurs nutritionnels tels que l'apport en sélénium) et des facteurs génétiques. En présence d'une carence modérée en iode, des mécanismes adaptatifs vont entrer en jeu, tels que la stimulation de l'activité du symporteur I/Na et le recyclage intracellulaire de l'iode, la réduction de la charge en iode sur la thyroglobuline avec synthèse et sécrétion préférentielle de T3, la stimulation de la conversion périphérique de T4 en T3 conduisant au maintien de l'euthyroïdie. En cas de carence sévère en iode, ces mécanismes d'adaptation sont dépassés, la synthèse des hormones thyroïdiennes diminue, entraînant une baisse de la concentration en T4 et une augmentation de la TSH entraînant l'apparition d'un goitre et d'une hypothyroïdie périphérique [195].

3.3.1 Conséquences cliniques chez la mère :

L'hypothyroïdie maternelle et fœtale peut résulter d'une grave carence en iode pendant la grossesse. La carence en iode entraîne une diminution de la concentration en T4 et une

augmentation de la TSH qui est responsable d'une stimulation de la glande thyroïde avec une augmentation du volume de la thyroïde maternelle qui peut se traduire par un goitre. Dans les régions de carence en iode, des taux accrus de goitre pendant la grossesse ont été signalés.

La grosseur du goitre est proportionnelle à l'intensité de la carence initiale et à sa durée. Des études européennes portant sur les changements du volume thyroïdien échographique maternel au cours de la grossesse ont révélé qu'apparemment, dans les régions où l'iode est suffisant, le volume thyroïdien n'augmente que de 10 à 15 % pendant la grossesse, comme on pourrait s'y attendre en raison de l'augmentation du flux sanguin dans la glande. En revanche, dans les régions d'Europe où l'apport en iode est limité, il a été démontré que le volume de la thyroïde augmente davantage pendant la grossesse, en moyenne de 25 %. Il est également prouvé que dans les régions où la carence en iode est légère à modérée, une parité accrue est un facteur de risque de goitre persistant [196].

Il en résulte des symptômes tels que la fatigue, la nervosité, les troubles du sommeil, l'augmentation de la pression artérielle et des complications obstétriques, notamment l'avortement spontané, la prématurité et la mortinatalité [196].

3.3.2 Conséquences cliniques chez le fœtus et le nouveau-né :

Une alimentation adéquate en iode pendant la grossesse est vitale pour la santé de la mère et le développement du fœtus. Du stade embryonnaire au milieu de la gestation, avant l'apparition d'une fonction thyroïdienne indépendante chez le fœtus, les hormones thyroïdiennes nécessaires à son développement proviennent presque exclusivement de la T4 maternelle qui traverse le placenta, alors que peu de T3 maternelle atteint les tissus du fœtus. La T4 maternelle est ensuite convertie par désiodation locale en T3, la forme active qui participe au neurodéveloppement du fœtus [185].

En fonction de l'importance de la carence en iode, on peut observer :

3.3.2.1 Effets fœtaux et néonataux d'une grave carence en iode :

Les conséquences d'une carence en iode sont les plus graves pour les femmes enceintes et leurs fœtus, et comprennent le goitre fœtal car la thyroïde fœtale est plus sensible que la thyroïde maternelle à la carence en iode, le crétinisme, les déficiences intellectuelles, le retard

de croissance, l'hypothyroïdie néonatale et l'augmentation des pertes de grossesse et de la mortalité infantile [197]. Dans une zone présentant une grave insuffisance en iode en Chine, les enquêteurs ont amélioré l'apport en iode des résidents en ajoutant de l'iodate de potassium à l'eau d'irrigation et ont ensuite observé une augmentation de la CIU médian chez des dizaines de milliers de femmes en âge de procréer, passant de moins de 10 µg/L à 55 µg/L, réduisant ainsi de moitié les taux de mortalité chez les nouveau-nés et les nourrissons [198].



Figure 18: Crétinisme

L'iode est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes ces derniers sont essentiels pour la migration neuronale fœtale et néonatale, la différenciation gliale, la myélinisation, la transmission synaptique et la plasticité[185,199]. Des modèles animaux ont démontré que même une hypothyroxinémie maternelle légère et transitoire pendant la grossesse entraîne des altérations de l'architecture et de l'histologie du cortex cérébral et de l'hippocampe[200]. Une carence sévère en iode circulant est donc associée à des effets néfastes sur le fœtus, notamment des anomalies congénitales, une diminution de l'intelligence, des dommages neurologiques, et un crétinisme neurologique qui est le résultat le plus grave (qui comprend la spasticité, le sourd-mutisme, la déficience mentale et le strabisme) [187].



Figure 19: Retard mental chez un enfant de mère goitreuse

Malgré les efforts déployés au niveau mondial en matière de santé publique, l'altération subtile du développement neurologique et la réduction des niveaux cognitifs associés à une carence sévère en iode sont des problèmes bien plus courants qui affectent la santé publique et la qualité de la population. Dans une méta-analyse incluant 37 études éligibles menées en Chine et 12 614 sujets chinois, un profond déficit d'intelligence a été démontré chez les enfants exposés à un environnement gravement déficient en iode, avec une perte de 12,45 points de quotient intellectuel (QI), et une supplémentation adéquate en iode pour les mères avant et pendant la gestation pourrait élever l'intelligence de leurs enfants de 8,7 points de QI [201]. Selon l'OMS, 50 millions de personnes dans le monde ont de graves problèmes de retard mental à la suite d'une carence en iode. On estime que 100 000 enfants naissent chaque année avec des lésions cérébrales parce que leur mère a manqué d'iode avant et pendant la grossesse.

Tableau 24: Rôle des hormones thyroïdiennes au cours du développement cérébral humain [202]

Étapes	Hormones thyroïdiennes	Date d'apparition
Formation du tube neural	++	3-4 semaines
Développement proencéphalique	++	2-3 mois
Prolifération neuronale	+++	3-4 mois
Migration neuronale	+++	3-5 mois
Organisation neuronale	+++	5 mois – années
Myélinisation	+++	Naissance – années
Acquisition de l'intelligence et des capacités d'apprentissage	+++	Toute la vie

3.3.2.2 Effets fœtaux et néonataux de la carence en iode légère à modérée :

Lors d'une carence iodée légère (iodurie médiane entre 50 à 100 µg/jour), le bilan fonctionnel thyroïdien chez la mère peut mettre en évidence une hypothyroxinémie ou une hypothyroïdie le plus souvent subclinique, qui peuvent être responsables d'anomalies du développement psychomoteur et intellectuel des enfants tels que des déficits dans le domaine de la vision, de la motricité, des capacités de perception y compris une diminution des fonctions du développement intellectuel [183]. Ainsi, une hypothyroïdie clinique ou subclinique (TSH augmentée, T4 libre normale) présente pendant la première moitié de la grossesse est associée à des troubles du développement neuro-intellectuel responsables d'une diminution de 7 points du QI chez les enfants âgés de 7 à 9 ans [203]. De même, une hypothyroxinémie (T4 libre basse, TSH normale) au cours du premier trimestre de la grossesse peut entraîner des troubles neurocognitifs chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. Enfin, un syndrome neurologique marqué par une diminution du QI global, une hyperactivité et un déficit de l'attention ont été rapportés chez des enfants âgés de 8 à 10 ans, nés de mères ayant présenté une hypothyroxinémie secondaire à une carence iodée modérée au cours de la grossesse [183].

Tableau 25: Troubles dus à la carence en iode en fonctions des stades de vie.

Fœtus	<ul style="list-style-type: none">- Avortement- Augmentation de la mortalité périnatales- Crétinisme- Retard de développement cérébral
Nouveau-né	<ul style="list-style-type: none">- Petit poids de naissance- Goitre- Hypothyroïdie
Enfant et adolescent	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de la mortalité infantile- Goitre- Hypothyroïdie congénitale ou acquis- Retard de développement physique et mentale
Adulte	<ul style="list-style-type: none">- Goitre et ses complications- Hypothyroïdie

Le développement du cerveau du fœtus est vulnérable à une carence en iode, même légère ou modérée, en particulier au cours du premier trimestre. Les femmes présentant une carence en iode légère ou modérée devraient commencer à prendre des suppléments au plus tard au cours du premier trimestre.

4 SURCHARGE EN IODE PENDANT LA GROSSESSE :

La limite supérieure sûre de l'apport en iode pendant la grossesse est controversée. Pendant la grossesse, l'excès d'iode ainsi que la carence en iode peuvent avoir des effets néfastes sur la thyroïde. L'excès d'iode entraîne une inhibition transitoire de la synthèse des hormones thyroïdiennes par un mécanisme connu sous le nom d'effet Wolff-Chaikoff. Si une exposition élevée à l'iode persiste, la thyroïde est normalement capable d'échapper à l'effet Wolff-Chaikoff aigu en quelques jours par une régulation à la baisse de l'expression du symporteur d'iodure de sodium , le transporteur d'iode dans la thyroïde [204].

Alors que la plupart des femmes enceintes peuvent maintenir une fonction thyroïdienne normale dans le cadre d'une exposition élevée à l'iode, mais les femmes dont la thyroïde est compromise, comme celles qui souffrent d'auto-immunité thyroïdienne, peuvent ne pas être en mesure d'échapper à l'effet Wolf-Chaikoff aigu et peuvent devenir hypothyroïdiennes en cas d'exposition excessive à l'iode. De plus, la capacité de la thyroïde fœtale à échapper à l'effet Wolff-Chaikoff aigu n'est pas complètement mature avant environ 36 semaines de gestation. Par conséquent, une charge d'iode maternelle importante pourrait provoquer de manière sélective une hypothyroïdie fœtale [187].

Connelly et al. [205] ont rapporté 3 cas de nouveau-nés chez qui on a diagnostiqué une hypothyroïdie congénitale à la suite de l'application maternelle d'un supplément nutritionnel contenant un excès d'iode. Bartalena et al. [206] ont suggéré que l'utilisation d'amiodarone par les femmes en gestation pourrait provoquer une hypothyroïdie congénitale et un goitre chez les fœtus et les nouveau-nés en raison d'une exposition à un niveau élevé d'iode. Chaque molécule d'amiodarone contient 2 atomes d'iode, ce qui constitue 37,5% de sa masse. Ainsi, un patient prenant 200 mg d'amiodarone par jour ingère 75 mg d'iode organique, ce qui correspond à environ plus de 25 fois la dose journalière recommandée.

L'Institute of Medicine des États-Unis recommande une limite supérieure de 1100 g d'iode alimentaire par jour pendant la grossesse, tandis que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de manière plus prudente une limite supérieure de 500 g par jour. Les avantages de la correction de la carence en iode dépassent de loin les risques de la supplémentation, tant que celle-ci n'est pas excessive [197].

CHAPITRE 7 : ZINC ET GROSSESSE

Le zinc (Zn) est le deuxième oligo-élément le plus abondant. La teneur totale en Zn du corps humain est de 1,5-2,5 g, et le sang n'en contient que des quantités minimales. Dans les cellules, le Zn est présent sous forme d'ion divalent (Zn^{2+}). Les concentrations les plus élevées de Zn ont été trouvées dans les muscles squelettiques (60 %), les os (30 %), le foie (5 %) et la peau (5 %) [207].

Il est un composant essentiel de plus de 1000 protéines (des enzymes, des protéines membranaires, des protéines régulatrices de gènes et des récepteurs hormonaux) impliquées dans la plupart des principales voies métaboliques. Le Zn interagit avec les protéines de différentes manières : (1) En favorisant les processus enzymatiques (2) en maintenant la stabilité de la structure quaternaire (3) en favorisant les interactions avec d'autres molécules (c'est-à-dire les protéines, les acides nucléiques) [208].

L'importance du Zn pour la croissance du fœtus est démontrée par le transport actif du Zn à travers le placenta vers la circulation fœtale, ce qui entraîne des concentrations plus élevées dans le sang du cordon que dans la circulation maternelle [208].

1 Rôles physiologiques du zinc :

Dès 1940, une fonction spécifique du Zn pour l'activité de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges a été établie. Depuis lors, au moins 50 réactions enzymatiques dépendantes du Zn ont été décrites chez l'homme, y compris des enzymes telles que l'alcool déshydrogénase ou la phosphatase alcaline, qui sert également de paramètre fonctionnel du statut du Zn. Le Zn est également un facteur de transcription et influence la capacité de transcription de l'ADN en tant que composant structurel des histones. La possibilité d'une implication du Zn dans les récepteurs hormonaux, comme ceux de l'hormone de croissance ou des hormones thyroïdiennes, est évoquée. L'insuline est stockée dans la cellule sous forme d'un complexe Zn, une propriété qui est également utilisée dans la fabrication d'insulines lentes (libération prolongée du complexe).

Les fonctions du Zn dans le système immunitaire sont basées sur son rôle dans l'hormone du thymus, la thymuline. Elle régule la transformation des thymocytes en

lymphocytes actifs, et influence le taux de prolifération des lymphocytes (via la synthèse d'ADN et/ou l'interleukine 2) ; ces mécanismes expliquent la diminution de l'activité des cellules T helper et T killer en cas de carence en Zn. Récemment, on a également attribué au Zn un rôle antioxydant. La notion d'antioxydant <<site spécifique>> a été inventée à cet égard, puisque le Zn se lie à des sites spécifiques sur une molécule pour la protéger ainsi de l'oxydation [209].

2 ZINC ET VITAMINE A :

Les résultats de plusieurs études expérimentales et cliniques suggèrent une interaction entre le Zn et la vitamine A. La carence en Zn s'accompagne d'une réduction des concentrations de rétinol circulant chez les animaux, et la supplémentation en vitamine A seule ne parvient pas à inverser cette carence. Cependant, après avoir donné aux animaux des suppléments de Zn ou des régimes alimentaires contenant du Zn, leurs concentrations sériques de rétinol s'améliorent, ce qui suggère que les faibles concentrations sériques de rétinol sont liées à la carence en Zn. L'association entre la carence en Zn et le métabolisme de la vitamine A est renforcée par la réduction simultanée du rétinol et de la protéine de liaison du rétinol (RBP) chez les rats carencés en Zn, ce qui suggère que les faibles concentrations plasmatiques de rétinol en cas de carence en Zn pourraient être dues à une capacité réduite des animaux carencés à mobiliser le rétinol hépatique. Une autre étude a montré que la carence en Zn réduit la RBP cellulaire hépatique (cRBP), qui est essentielle au transport intracellulaire de la vitamine A, en plus de son rôle bien établi dans le transport intercellulaire.

Chez l'homme, un essai d'intervention randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a été mené pour évaluer si la combinaison d'une supplémentation en Zn et en vitamine A améliorerait les indices biochimiques de la nutrition en vitamine A. elle a été menée sur des enfants qui ont été répartis au hasard dans l'un des quatre groupes d'intervention suivants : 20 mg de Zn par jour pendant 14 jours (groupe Z), 60 000 équivalents rétinol (200 000 UI) de vitamine A au 14e jour (groupe A), Zn et vitamine A (groupe ZA), ou sirop et capsule placebo (groupe placebo). Les concentrations sériques moyennes de rétinol n'étaient pas significativement différentes entre les groupes A et ZA. Parmi les enfants présentant une carence en vitamine A, la proportion d'enfants qui restaient

carencés en vitamine A (rétinol sérique $<0,7 \mu\text{mol/L}$) après la supplémentation était de 40,6 % dans le groupe ZA, 37,5 % dans le groupe A et 47,0 % dans le groupe placebo ; seuls 13,3 % dans le groupe ZA restaient carencés en vitamine A [210].

La carence en Zn pourrait réduire le taux sérique de la vitamine A. Le Zn intervient aussi dans la structure et le fonctionnement des ions et des bâtonnets oculaires. Il participe aussi à l'intégrité du nerf optique et jouerait un rôle dans la vision des couleurs.

3 METABOLISME DU ZINC

3.1 Absorption et excrétion :

Le Zn est absorbé dans le duodénum et le jéjunum proximal, étant transporté dans les entérocytes par des transporteurs spécifiques exprimés dans la membrane apicale. L'absorption est favorisée par l'acide citrique et inhibée par le fer, les fibres et le phytates, qui est un chélateur du Zn. La fraction biodisponible est la proportion retenue et utilisée par l'organisme. Elle est élevée dans les régimes riches en viande et faible dans les régimes végétariens en raison de leur teneur en phytates. Les végétariens stricts peuvent avoir besoin de 50 % de plus de Zn dans leur alimentation. Le Zn absorbé est soit transporté vers le foie par le système porte, soit lié à la métallothionéine de manière intracellulaire dans les entérocytes. La fraction liée à la métallothionéine est ensuite renvoyée dans l'intestin lors de l'excrétion des entérocytes. Le Zn est efficacement excrété dans la bile à une concentration d'environ $4 \mu\text{g/ml}$. Une partie du Zn sécrété est réabsorbée, subissant une circulation entéro-hépatique, la perte gastro-intestinale nette étant de 2-4 mg/j. L'excrétion urinaire de Zn chez les adultes est d'environ 0,5 mg/jour. D'autres pertes physiologiques se produisent au niveau de la peau et des cheveux [211].

3.2 Transport et distribution

Le pool plasmatique de Zn est relativement faible, ne représentant qu'environ 0,1 % du Zn corporel total. Il circule lié à l'albumine et à l'alpha-2-macroglobuline, et environ 3 % est complexé à des acides aminés. On trouve des quantités de Zn environ cinq fois plus importantes dans le sang total, les érythrocytes représentant environ 75 % du total. Cependant, environ 85 % du Zn érythrocytaire est complexé à l'anhydrase carbonique et ne s'échange

donc pas facilement. La sortie du Zn de la circulation à travers les cellules endothéliales et dans les tissus du corps n'est pas bien comprise. On a suggéré une absorption en association avec l'albumine, mais les membres de la famille des transporteurs ZIP sont susceptibles de jouer un rôle ici. La distribution tissulaire du Zn est relativement uniforme. Toutes les cellules ont besoin de ce minéral et aucune ne le stocke. La concentration de Zn chez l'homme adulte est d'environ 0,5 mmol/g, ce qui donne un contenu corporel total d'environ 2g. Plus de la moitié se trouve dans les muscles squelettiques et environ 30 % dans les os. Le foie représente un autre réservoir labile. Il reçoit le Zn alimentaire de la circulation portale et contient environ 5 % du Zn corporel. Au niveau cellulaire, environ 30 à 40 % du Zn est présent dans le noyau, tandis que 50 % du Zn est réparti dans le cytoplasme, les organelles et les vésicules spécialisées. Le reste du Zn est associé aux membranes

4 BESOINS EN ZINC AU COURS DE LA GROSSESSE

Les besoins en Zn sont plus importants pendant la grossesse. Le besoin supplémentaire global en Zn au cours de la grossesse a été calculé à 1540 μmol , soit environ 100 mg, dont environ 57 % s'accumulent dans le fœtus et 24 % dans le muscle utérin. Cette quantité correspond à environ 5 % du poids total du Zn présent chez la femme non enceinte. Au cours de la seconde moitié de la grossesse, le besoin supplémentaire journalier en Zn est en moyenne de 0,6 mg/jour, soit un besoin journalier total de 2,6 mg, 2 mg/jour étant nécessaires à l'individu normal pour pallier les pertes endogènes et conserver l'équilibre en Zn [212].

Ce besoin supplémentaire peut être satisfait soit en augmentant les apports exogènes, soit en ajustant l'homéostasie du Zn en cas d'apports faibles et dans une certaine limite. Selon plusieurs études, les femmes enceintes n'augmentent pas leurs apports et gardent leur consommation quotidienne entre 8 et 10 mg, tandis que les recommandations sont de 15 mg. Il est donc vraisemblable que le principal mécanisme de satisfaction des besoins pendant la grossesse soit l'ajustement homéostatique, qui est d'autant plus important que les apports journaliers sont faibles. En particulier, on constate un ajustement de la fraction de Zn absorbée, qui augmente d'environ 30% en fin de grossesse par rapport au stade préconceptionnel, et qui peut atteindre 80% pendant la lactation, période où les besoins en Zn sont nettement accrus. Ces données confirment donc le rôle adaptatif de la capacité

d'absorption intestinale du Zn dans le maintien de l'homéostasie du Zn, les autres mécanismes de régulation, comme la baisse de l'excrétion gastro-intestinale et rénale du Zn endogène et la libération tissulaire, semblant avoir une implication moins importante [212].

5 SOURCES ALIMENTAIRES

Le Zn est associé aux protéines dans le corps et on le trouve associé aux protéines dans les aliments. Les aliments riches en protéines sont généralement de bonnes sources. Cependant, il existe une grande variabilité, allant du blanc d'œuf, qui ne contient presque pas de Zn, aux huîtres, qui en contiennent 400 mg/kg. Les légumineuses et les céréales ont une teneur modérée en Zn, bien que le raffinage entraîne des pertes importantes, tandis que les fruits et les légumes sont des sources pauvres. La biodisponibilité du Zn est très variable, en raison d'autres composants alimentaires consommés en même temps. Le phytates, qui rend le Zn indisponible, constitue un problème majeur. En revanche, les protéines animales semblent améliorer l'absorption du Zn, peut-être parce que les acides aminés qui en sont dérivés conservent le Zn sous forme soluble. Les céréales enrichies pour petit-déjeuner peuvent contribuer de manière significative à l'apport en Zn [213].

Tableau 26: Sources alimentaires de Zn [213]

Aliment	Aliment Teneur en Zn mg/kg de poids brut
Huîtres	400
Bœuf, maigre	50
Poulet	8-18
Saumon	4
Œuf entier	11
Lait entier	31
Farine complète	29
Farine blanche	7
Riz brun	20
Riz poli	12
Céréales pour petit-déjeuner, enrichies	100-500
Haricots rouge	27
Lentilles	36
Pommes de terre	3
Brocoli	4
Pommes	0,4

6 CARENCE EN ZINC

La carence en Zn peut être considérée comme l'un des facteurs de risque les plus répandus pour les maladies liées aux nutriments et comme l'un des principaux facteurs contribuant à la charge mondiale de l'anémie (en tant que cause directe ou en potentialisant le rôle du fer dans l'anémie). Les jeunes enfants ainsi que les femmes enceintes et les femmes en post-partum sont les plus exposés à la carence en Zn, qui peut survenir tout au long de la vie en fonction des habitudes alimentaires. Les populations des pays en voie de développement consomment peu de produits d'origine animale (excellente source de nombreux oligo-éléments) et des plantes ou des farines de céréales riches en inhibiteurs et présentent généralement un risque accru de carence en Zn. Les données des bilans alimentaires nationaux de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture suggèrent qu'environ la moitié de la population mondiale est exposée à un risque de carence en Zn. Les évaluations réalisées par l'OMS ont également conclu qu'environ la moitié de la population mondiale a une alimentation en Zn sous-optimale et que la carence en Zn au niveau mondial est le 11ème facteur de risque de mortalité et de morbidité. Dans les pays en développement, la carence en Zn se classe au cinquième rang des facteurs de risque de maladie, avec jusqu'à 75 % de la population de certains pays ayant un apport en Zn sous-optimal. On estime que 82% des femmes enceintes ont des apports insuffisants en Zn et que les femmes enceintes et allaitantes consomment ~9,6 mg/jour de Zn, ce qui est bien inférieur à l'apport recommandé de 15 mg/jour au cours des deuxième et troisième trimestres. On estime que la carence en Zn contribue à environ un demi-million de décès maternels et infantiles par an, principalement dans les pays en développement. La prévalence nationale de la carence en Zn est élevée en Asie du Sud, dans la plupart des pays d'Afrique. Par exemple en Ethiopie la prévalence chez les femmes enceintes était 59,9% [214], et dans certaines régions d'Amérique centrale et du Sud. Environ 20 % de la mortalité périnatale dans le monde peuvent être attribués à une carence en Zn [215].

6.1 Conséquence de la carence pour le développement de la grossesse

Complications pouvant être liées à une carence en Zn chez la mère [207,212,215]:

- une diminution de la fertilité maternelle
- rupture prématurée des membranes
- avortement spontanée
- une baisse de l'immunité et donc une susceptibilité accrue aux infections,
- Troubles hypertensifs de la grossesse
- une augmentation de la fréquence des pré-éclampsies avec risque de mortalité maternelle,
- une acuité gustative anormale,
- des troubles de la vision,
- une sécheresse cutanée et un retard à la cicatrisation,
- des grossesses prolongées,
- une augmentation de la durée du travail lors de l'accouchement,
- un risque hémorragique accru lors de l'accouchement par atonie utérine

6.2 Conséquence de la carence chez le fœtus

Le Zn est un oligo-élément indispensable à l'intégrité des ARN et ADN polymérase, et joue un rôle particulièrement important durant les périodes de division cellulaire rapide et de croissance il est donc indispensable à l'embryogenèse et à la formation du fœtus, et un faible niveau de Zn peut donc entraîner des troubles du développement et affecter le phénotype final des organes du nouveau-né. L'importance du Zn pour la croissance du fœtus est démontrée par le transport actif du Zn à travers le placenta dans la circulation du fœtus, ce qui se traduit par des concentrations plus élevées dans le sang du cordon par rapport à celles de la circulation maternelle [208].

La principale conséquence de la carence en Zn chez le fœtus semble être les malformations congénitales. Les femmes atteintes d'acrodermatite entéropathique (une maladie caractérisée par une mauvaise absorption du Zn) ont tendance à avoir des grossesses compliquées, un risque accru de malformations congénitales et de retard de croissance si elles ne reçoivent pas de supplémentation [212]. Une étude sur l'issue de la grossesse chez des femmes atteintes d'acrodermatite entéropathique, sur sept grossesses, il y avait un avortement et deux malformations, ce qui suggère que le fœtus humain est sensible à l'effet tératogène d'une carence sévère en Zn [216]. Les études animales ont démontré l'importance du Zn pour le développement embryonnaire normal : un déficit sévère chez le rat entraîne des malformations congénitales affectant tous les organes, et plus particulièrement le squelette et le système nerveux central [212].

En Turquie, Cavdar a rapporté en 1980 que la zincémie des mères d'enfants anencéphaliques était significativement plus basse que celle des mères d'enfants normaux après il a confirmé cette zincémie abaissée sur une cohorte de 14 patientes ayant avorté pour AFTN [212].

Cependant d'autres auteurs ne retrouvent pas de relation entre zincémie maternelle et AFTN, mais avec un Zn capillaire ou des ongles ils ont trouvé une relation. Une étude indienne a évalué les niveaux de Zn dans le sérum et les cheveux du cuir chevelu de paires mère-bébé de 80 nouveau-nés atteints d'AFTN et de 80 témoins en bonne santé. On n'a constaté aucune différence significative dans les niveaux de Zn sériques maternels, mais les niveaux de Zn dans les cheveux des bébés atteints et de leurs mères étaient significativement plus faibles que ceux des témoins [217].

Une étude en Iran entre 2014-2015, ils ont mesuré le Zn sérique chez les mères de 80 nouveau-nés (groupe d'étude) présentant des anomalies congénitales (anomalies gastrointestinal, cardiaque, rénale système respiratoire et nerveux) et chez 80 mères qui avaient accouché de nouveau-nés normaux sans malformations congénitales (groupe témoin) et ils ont trouvé que les mères présentant une carence en Zn sérique avaient un risque plus de sept fois supérieur de malformations chez le fœtus par rapport aux mères dont le Zn sérique était normal. Les nouveau-nés présentant une malformation et pesant ≤ 2500 g étaient associés à un taux de Zn sérique maternel plus faible par rapport au groupe témoin [218].

Une étude en 2004 a suggéré pour la première fois un certain rôle du Zn dans l'étiologie de la FOF. Les enfants présentant une fente labiale avec ou sans fente palatine et leurs mères avaient des concentrations de Zn dans les globules rouges significativement plus faibles que les témoins [219]. En 2019, une étude cas-témoins comprenant 200 témoins sans anomalies congénitales et 88 cas de fente labiale avec ou sans fente palatine a révélé que les concentrations médianes de Zn dans le tissu du cordon ombilical des cas de fente labiale avec ou sans fente palatine étaient inférieures à celles des témoins [220].

Une carence en Zn au cours des derniers stades de la grossesse a un effet négatif sur la croissance neuronale, la fonction cérébrale et la synaptogenèse et peut être associée, après la naissance, à une altération de la fonction cérébrale et à des anomalies comportementales.

6.3 Carence en zinc et complications néonatales

Les signes typiques de carence en Zn chez les nouveau-nés sont la dermatite et les troubles de la croissance.

6.3.1 Dermatite

L'éruption cutanée est la caractéristique clinique la plus fréquente de la carence en Zn, souvent diagnostiquée à tort comme un Candida, un eczéma ou un impétigo. Chez les prématurés, les changements cutanés caractéristiques peuvent se manifester tôt dans le pli antérieur du cou, avec un érythème mal délimité dans la profondeur du pli, qui devient bien délimité et écaillé en cinq jours. Les patients déficients répondent rapidement à une supplémentation orale en Zn, généralement en une semaine. Bon nombre des lésions cutanées observées chez les nouveau-nés prématurés après la première semaine de vie peuvent dépendre d'une carence en Zn. Ainsi, l'évaluation du statut en Zn est recommandée chez le nouveau-né présentant des manifestations dermatologiques qui ne peuvent être expliquées autrement [221].

Figure(19) [222] : Un enfant prématuré a développé des lésions érosives et vésiculobulleuses autour de la bouche, du visage et du cou (à gauche). Érythème, bulles et escarres autour de l'avant-bras et de la main (à droite) à l'âge postnatal. Le nourrisson a été nourri par nutrition parentérale totale prolongée sans supplémentation en Zn et a développé une carence en Zn. Après une supplémentation en Zn, le nourrisson s'est rétabli avec un aspect cutané presque normal après 21 jours de traitement.



Figure 20: Enfant présentant des lésions cutanées dues à une carence en Zn [222]

Un nourrisson de 4 mois (**figure 20**), prématuré, exclusivement allaité au sein, s'est présenté avec une histoire de deux mois de plaques érythémateuses et croûteuses sur le visage (A) et la région anogénitale, d'irritabilité et de diarrhée. Des écouvillons cutanés ont isolé un *Staphylococcus aureus* pleinement sensible, mais les antibiotiques oraux et les thérapies topiques n'ont pas fonctionné. Une carence en Zn a été suspectée cliniquement et ils ont commencé à administrer du sulfate de Zn par voie orale. L'éruption cutanée a disparu en 10 jours (B). Les analyses sanguines ont confirmé une faible teneur en Zn ($<2 \mu\text{mol/L}$; référence 11-19). Le Zn du sérum maternel et du lait maternel était faible. La carence néonatale transitoire en Zn est due à une sécrétion défectueuse de Zn dans le lait maternel. Les suppléments de Zn doivent être commencés sur la base d'une suspicion clinique (éruptions faciales et anogénitales infantiles ne répondant pas aux traitements standard) et poursuivis jusqu'au sevrage [223].

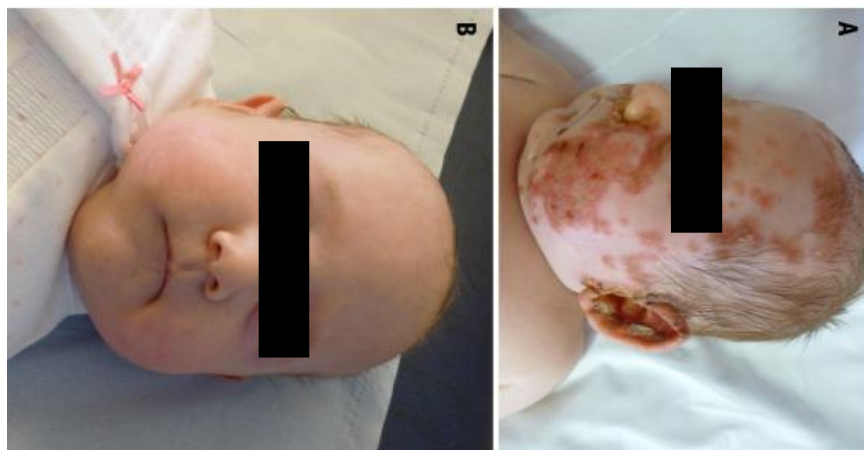


Figure 21: nourrisson présentant des plaques érythémateuses et croûteuses sur le visage dues à une carence en zinc

6.4 Retard de croissance

L'apport en Zn a été associé aux résultats de la croissance des enfants à terme et des prématurés au cours des 12 premiers mois. Il semble évident que les grands prématurés, dont les réserves en Zn sont faibles et qui ont un grand besoin de croissance, sont particulièrement exposés à une carence en Zn, comme l'ont montré Ram Kumar et al. Itabashi et al ont démontré un risque accru de faibles niveaux de Zn sérique avec une prise de poids plus importante. Ce phénomène pourrait être dû à l'augmentation de l'activité enzymatique et de la synthèse des protéines associée à la croissance. Le Zn est un élément clé dans la synthèse des protéines essentielles à la croissance. Les nouveau-nés dont la croissance est améliorée ont des besoins en Zn plus importants et, par conséquent, présentent un risque plus élevé de carence nutritionnelle. Cependant, cette hypothèse reste, à l'heure actuelle, encore non étudiée. D'autre part, la carence en Zn peut limiter la croissance néonatale ; son diagnostic doit donc être envisagé chez tout prématuré dont la croissance n'est pas satisfaisante malgré un apport énergétique et en macronutriments apparemment adéquat, qui n'a pas reçu systématiquement un lait maternel enrichi en Zn ou un lait maternisé conçu pour les prématurés, qui a subi une résection ou une agression gastro-intestinale ou qui est sous traitement diurétique [224].

Le statut en Zn pendant les premières semaines de la vie pourrait influencer le développement de nombreuses autres maladies telles que [221] :

- Entérocolite nécrosante
- Rétinopathie des prématurés (Le Zn est le métal à l'état de traces le plus abondant dans la rétine et peut jouer un rôle essentiel d'antioxydant dans ce tissu. L'œil humain est enrichi en métallothionéines. Ces enzymes de Zn contribuent aux mécanismes de défense antioxydants dans la rétine comme dans les autres tissus oculaires).
- Dommages neurologiques
- Dysplasie bronchopulmonaire

7 RISQUE DE SURDOSAGE [212]

Le Zn est très peu toxique, bien moins que d'autres métaux. L'ingestion massive de sels ou de chélates de Zn (225 à 570 mg de Zn-métal) a entraîné des nausées et des vomissements avec ou sans diarrhée. L'ingestion de 12 g de Zn-métal en deux jours a été associée à une sensation d'ébriété, une léthargie, des céphalées et une légère ataxie, mais non à des troubles gastro-intestinaux. L'intoxication chronique par ingestion de Zn à des doses supérieures ou égales à 50 mg/jour de Zn-métal pendant plusieurs semaines se traduit surtout par une hypocuprémie, une anémie sidéroblastique et une neutropénie, sans signe d'irritation gastro-intestinale. L'ingestion chronique de Zn à des doses inférieures ou égales à 45 mg/jour de Zn-métal est virtuellement non toxique chez le sujet sain.

Une intoxication aiguë par le Zn, outre sa rareté, ne devrait pas avoir de conséquence directe sur la grossesse sans porter atteinte à la santé de la mère. Il faut rappeler qu'aucune tératologie animale n'a été rapportée lors des expérimentations de l'excès de Zn, même à des doses toxiques pour la mère.

Les études portant sur l'apport de Zn pendant la grossesse, qu'elles soient de cohortes ou contrôlées versus placebo, ont utilisé une large étendue de doses et permettent d'avoir une idée des conséquences d'un apport sur le résultat de la grossesse. Elles font état d'apports quotidiens variant de 15 à 90 mg parfois institués dès le premier trimestre de grossesse, dans des populations soit normales soit considérées déficientes. Aucune n'a rapporté d'anomalies ou malformations congénitales. En particulier aucune anomalie du tube neural n'a été associée à l'apport de Zn. L'ensemble de ces études conclut soit au bénéfice, soit à l'absence de bénéfice, mais aucune ne suggère un effet délétère possible d'un apport en Zn sur le résultat de la grossesse. Des apports quotidiens de 15 à 45 mg de Zn pendant la grossesse ne sont pas toxiques. Un apport de fer pendant la grossesse peut induire un déficit en Zn, on peut envisager qu'un apport abusif non contrôlé de Zn puisse interférer sur le métabolisme d'autres éléments, en particulier le cuivre.

CHAPITRE 8 : MAGNESIUM ET GROSSESSE

Le magnésium (Mg) est l'un des dix métaux essentiels pour l'homme, le quatrième cation le plus abondant, après le calcium, le potassium et le sodium, et le deuxième cation intracellulaire le plus répandu dans les tissus humains. Le contenu de l'organisme en magnésium est d'environ 1 000 mmoles dont 66 % sont stockés dans l'os, 33 % dans les autres cellules, et seulement 1 % dans le volume extracellulaire. Son rôle en biologie est fondamental dans plus de 600 réactions enzymatiques impliquées dans la synthèse des protéines, les fonctions mitochondriales, l'activité neuromusculaire, la formation des os et la compétence du système immunitaire. Le statut du magnésium est important pour le développement du fœtus pendant la gestation et pour la croissance du nouveau-né pendant la période périnatale [225].

1 BESOINS EN MAGNESIUM AU COURS DE LA GROSSESSE :

Il ne fait aucun doute que la grossesse entraîne une augmentation des besoins Mg. D'une part, le fœtus a besoin de Mg. D'autre part, les besoins accrus dus aux modifications des tissus maternels[226].

Outre les besoins du fœtus et des tissus maternels en Mg et le faible apport alimentaire de ce minéral, la perte rénale est une cause majeure d'augmentation des besoins en Mg pendant la grossesse. Des études ont démontré que l'excrétion rénale de Mg est augmentée d'environ 20 % chez les femmes enceintes. Cela peut s'expliquer par l'augmentation du volume de la fréquence cardiaque d'environ 40 % induite par la grossesse, suivie d'une augmentation de la production primaire d'urine et de la réabsorption inadéquate du Mg [226].

L'hypomagnésémie pendant la grossesse ne doit pas être interprétée à tort comme un effet de dilution ("Pseudo-Hypomagnésémie") en raison d'une diminution du Mg total et ionisé, car ce déficit en Mg peut également être vérifié dans les tissus. La concentration de Mg dans le myomètre diminue pendant la grossesse et est significativement corrélée à la concentration de Mg dans le plasma [226].

Les apports nutritionnels conseillés sont de 280 mg/jour chez la femme et de 360 à 400 mg/jour lors de la grossesse ou de la lactation [4].

2 SOURCES ALIMENTAIRES

Les principales sources de Mg sont Les légumes verts, les légumineuses les noix, les produits céréaliers non raffinés, la viande, certaines eaux minérales. On considère généralement que l'alimentation de type occidental est déficitaire en magnésium [23].

On note que le raffinage notamment celui des céréales ainsi que la transformation des aliments réduise beaucoup leur teneur en Mg.

Tableau 27: Teneur en magnésium de certains aliments [227]

<i>Alimentation pour 100g</i>	<i>Magnésium (mg)</i>	<i>Alimentation pour 100g</i>	<i>Magnésium (mg)</i>
Les fruits :			
Avocats	<u>29</u>	Chou frisé	<u>34</u>
Bananes	<u>36</u>	Epinards (crus)	<u>58</u>
Framboises	<u>30</u>	Les légumineuses :	
Papayes	<u>40</u>	Pois	<u>116</u>
Noix/graines :		Pois chiches	<u>155</u>
Noix de Grenoble	<u>129</u>	Graines de soja	<u>220</u>
Cacahuètes	<u>160</u>	Céréales :	
Graines de citrouille	<u>534</u>	Farine d'orge complète	<u>155</u>
Graines de lin	<u>350</u>	Farine d'épeautre vert	<u>113</u>
Amandes	<u>170</u>	Flocons d'avoine	<u>138</u>
Pistaches	<u>158</u>	Millet, grain	<u>170</u>
Graines de tournesol	<u>420</u>	Riz brun	<u>157</u>
Légumes :		Farine de blé complet	<u>140</u>
Brocoli	<u>24</u>	Farine de seigle complète	<u>83</u>

3 Rôles biologiques

- **Effets enzymatiques** : le Mg joue un rôle cellulaire majeur par la formation de Mg-ATP, substrat de nombreuses enzymes phosphatées et est indispensable à toutes les réactions enzymatiques ayant pour substrats les nucléotides. Il est le cofacteur de plus de 300 enzymes intervenant dans la synthèse protéique, la synthèse et la dégradation de l'ADN et de l'ARN, dans le métabolisme énergétique, etc. [228].

- **Modulateur des transports ioniques transépithéliaux** : Le Mg est nécessaire au fonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺-ATP à l'origine de la polarisation membranaire. Il inhibe les canaux cationiques et se comporte comme un antagoniste du calcium au niveau de ses mouvements membranaires ou de ses liaisons protéiques. Un excès de Mg inhibe les mouvements transmembranaires du calcium, un déficit les favorise. Il en résulte [228] :

- Une inhibition de la transmission neuromusculaire par diminution de la libération d'acétylcholine ;
- Un effet stabilisateur de membrane expliquant ses propriétés antiarythmiques ;
- Une diminution de l'excitabilité neuronale (mise à profit dans le traitement de l'éclampsie) ;
- Un ralentissement de la conduction cardiaque par une moindre dépolarisation membranaire ;
- Une inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'insuline, le calcitriol et la vitamine B6 favorisent l'entrée intracellulaire du Mg alors que les catécholamines ont un effet opposé.

4 CARENCE EN MAGNESIUM :

Un régime alimentaire normal peut fournir un apport suffisant en magnésium, mais ce n'est souvent pas le cas. Des enquêtes alimentaires menées auprès de personnes en Europe et aux États-Unis ont montré que l'apport quotidien en magnésium est inférieur à la dose recommandée. Une enquête nutritionnelle en France a évalué chez plus de 5 000 personnes l'apport de magnésium dans l'alimentation. 75% des hommes et 77% des femmes ont des

apports inférieurs aux apports nutritionnels conseillés. Cela suggère fortement que le déficit magnésique par apport nutritionnel insuffisant peut être fréquent[229].

En général, la carence en magnésium n'entraîne pas des symptômes évidents mais les experts s'inquiètent des conséquences des réserves insuffisantes en magnésium dans l'organisme.

D'autant plus que la carence en magnésium est difficile à évaluer parce qu'une simple prise de sang ne donne pas l'heure juste. En effet le taux de magnésium dans le sang ne reflète pas l'état des réserves accumulées dans les tissus.

4.1 Etiologies [228] :

Carence d'apport alimentaire : Déjà en dehors de la grossesse, le régime alimentaire n'apporte pas la quantité de Mg répondant aux besoins.

Cette carence est accentuée de l'état gravidique par un croisement des besoins du fait que le fœtus utilise certaine quantité de magnésium maternelle pour l'édification de son squelette.

Autres causes : en plus d'un apport alimentaire insuffisant d'autres causes peuvent entraîner une carence en magnésium

- Causes digestives : diarrhée, malabsorption (maladie cœliaque, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse). L'absorption est inhibée par les inhibiteurs de la pompe à protons.

- Alcoolisme chronique (dysfonction tubulaire réversible).

- Causes rénales : défaut de réabsorption tubulaire de Mg ou inhibition de la réabsorption dans les segments où l'absorption du Mg est passive. Les causes sont avant tout iatrogènes et toxiques (diurétiques, aminosides, cisplatine, ciclosporine).

- Causes héréditaires :

- Les tubulopathies associées à une perte rénale de Na, comme le syndrome de Gitelman qui reproduit une prise chronique de thiazidiques ou le syndrome de Bartter avec une perte de K⁺ secondaire,

- La mutation de la paracelline-1 est responsable d'une hypo Mg familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose,
- La mutation du récepteur sensible au Calcium (Ca-SR) peut être responsable d'une hypoparathyroïdie ou d'une hypercalcémie-hypocalciurie familiale.

- La prise des contraceptifs oraux.

- Les minéraux travaillent souvent en étroite collaboration les uns avec les autres : une supplémentation excessive de l'un d'entre eux peut donc entraîner une carence d'un autre. Par exemple, un excès de manganèse ou de potassium ou de calcium pris sous forme de suppléments peut entraîner une carence en magnésium.

Le dosage urinaire du Mg permet de distinguer l'origine iatrogène ou rénale des pertes en Mg

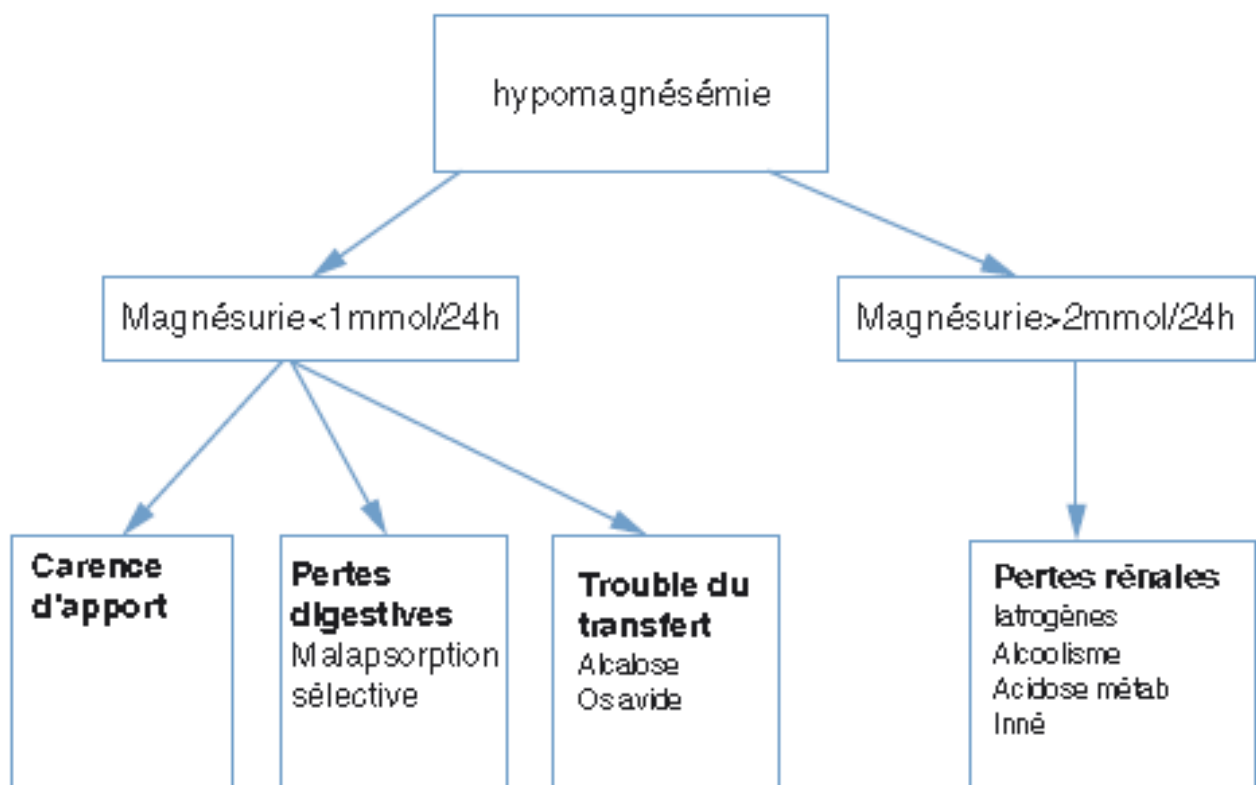


Figure 22 : Démarche diagnostique de l'hypomagnésémie

4.2 Symptômes et indicateurs biologiques de la carence en magnésium

Les concentrations sériques de Mg peuvent diminuer lentement sur des périodes allant jusqu'à 4 mois avant que les symptômes de carence ne deviennent évidents. Lorsque la carence latente en Mg est cliniquement reconnue sur la base des concentrations sériques, la carence peut déjà être modérée à sévère. Même chez les personnes présentant une hypomagnésémie sévère, les signes cliniques associés à la carence en magnésium peuvent être absents. Les premiers signes de carence peuvent inclure une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, de la fatigue et de la faiblesse. L'hypomagnésémie sévère s'accompagne généralement de déséquilibres d'autres électrolytes tels que le calcium ou le potassium. Une carence profonde en Mg provoque la tétanie (généralement due à un faible taux de calcium dans le sang), l'arythmie cardiaque, et l'instabilité osseuse, favorise la formation de calculs rénaux, convulsions, coma.

Diverses méthodologies sont utilisées pour évaluer le statut en Mg. Dans la pratique clinique, les niveaux de Mg sérique sont considérés comme un marqueur de Mg, bien qu'ils ne soient pas largement acceptés comme étant réellement représentatifs des réserves de Mg de l'ensemble de l'organisme, car seulement < 1% du Mg total de l'organisme réside dans le sérum (environ 1% dans le sang). L'estimation de la valeur moyenne normale du magnésium chez une personne normale sans aucun symptôme clinique est d'environ 0,9 mmol/L Mg. Des symptômes cliniquement pertinents ont été signalés lorsque les valeurs sériques étaient inférieures à 0,8 mmol/L Mg. D'autres auteurs ont rapporté que des niveaux de magnésium sérique < 1,8 mg/dl (< 0,74 mmol/L) déterminaient une hypomagnésémie. La carence en Mg a été décrite comme fréquente mais sous-détectée car le Mg a un rôle intracellulaire et il n'est pas seulement localisé dans le plasma. En outre, le Mg étant principalement un cation intracellulaire, les taux de magnésium sériques doivent toujours être considérés comme un indicateur insuffisant de la teneur réelle en magnésium de l'organisme entier. Des taux sériques de magnésium < 2,0 mg/dl, avec une excrétion urinaire de 40-80 mg/jour, sont très révélateurs d'une carence en magnésium.

4.3 Conséquences de la carence

Neurovégétative ou sympathique :

Les signes de dystonies neurovégétatives : lipothymie insomnie anxiété asthénie vertiges céphales crampes des membres inférieurs dites crampes gravidiques.

Les vomissements tiennent la tête des troubles sympathique de la grossesse l'efficacité de la magnésothérapie et surtout nette pour la prévention de ces vomissements.

Syndromes douloureux musculaires :

Les contractions douloureuses de l'utérus gravidique par déficit magnésique constituent un symptôme unique qui peut aboutir à une véritable menace d'expulsion prématurée du contenu utérin.

Crises tétaniques :

Il faut souligner un premier lieu bien que rare la tétanie de la grossesse car elle présente certainement l'aspect le plus spectaculaire de la décompensation. Elle nécessite pour apparaître un terrain particulier à savoir une hyperexcitabilité neuromusculaire idiopathique préexistante. Il faut, lorsqu'elle est connue penser au déficit magnésique.

Troubles de la dilatation :

Au cours de l'accouchement le déficit magnésique peut être la cause d'une dystonie mécanique sans obstacle mécanique.

Manifestations cardiovasculaires

Arythmies diverses avec l'électrocardiogramme : ECG l'espace QT allongé avec une augmentation artérielle.

5 Magnésium à haute dose

Autant un apport modéré en Mg semble bénéfique autant les apports importants semblent dangereux.

Le sulfate de Mg fait partie des tocolytiques (inhibiteurs de contractions utérines) mais pour obtenir cet effet tocolytique on injecte d'importante quantité de Mg selon les auteurs il est question d'une solution de 2% (2mg/ml) perfusée à raison de 7ml/min pendant une heure (14mg/min 840mg de Mg en 1 heure puis 4 ml/min pendant une deuxième heure (240mg), et enfin 2ml/min jusqu'à ce que les contractions aient cessé depuis 12 heures ou alors 2 à 4 g de Mg en 20 ou 30 min puis 1 à 2 g par heure dans tous les cas la femme reçoit plusieurs grammes de magnésium en quelques heures.

A de tels doses le Mg empêche l'action du calcium et il n'y a pas que l'activité du myomètre (muscle de l'utérus) qui est ralentie :

- Par l'effet sur le myocarde et ralentissement de la conduction cardiaque le sulfate de Mg est utilisé dans certaines crises cardiaques, mais il peut provoquer un arrêt cardiaque surtout un cas d'association aux inhibiteurs calciques.
- L'inhibition de l'agrégation plaquettaire autrement dit la coagulation ne se fait plus correctement il y'a donc une augmentation des risques d'hémorragie.
- Les réflexes ostéotendineux sont abolis lorsque les taux sériques de sulfate de magnésium dépassent 9-13 mg/dl.
- La dépression respiratoire apparaît pour des taux sériques supérieurs à 14 mg/dl. Dans ces cas, l'antidote à administrer est le gluconate de calcium par voie intraveineuse à la posologie de 1 gramme.

Il semble qu'on utilise le sulfate de Mg comme tocolytique car il est trop dangereux aussi bien pour la mère que pour son enfant. Il serait à l'origine d'une augmentation de la mortalité infantile.



***Deuxième partie:
supplémentation en vitamines
et oligo-éléments pendant la grossesse***



CHAPITRE 9 : SUPPLEMENTATION EN VITAMINES

1 SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1.1 Prevention de malformation congénitale

1.1.1 Les Anomalies de fermeture du tube neural

Depuis le 18e siècle, une relation entre les classes sociales et la prévalence des AFTN a été constatée. Les classes sociales inférieures ont tendance à présenter des concentrations réduites de diverses vitamines, dont le folate, en raison d'une mauvaise alimentation. Dans les années 60, il a été découvert le rôle particulier des folates dans la survenue des AFTN par Hibbard. Ce dernier a détecté la présence d'anomalies de leur métabolisme chez les mères dont les enfants présentaient une myéломéningocèle [230]. 12 ans plus tard, Smithells a montré que les taux de folates des globules rouges étaient significativement plus faibles au cours du premier trimestre chez les mères qui avaient donné naissance à des enfants atteints d'AFTN (n=6) que chez les mères qui avaient eu des bébés normaux (n=953) [231].

1.1.1.1 Prevention secondaire des anomalies du tube neural :

Lorsque dans une famille, un proche parent est atteint d'une AFTN, il y a un risque accru d'avoir un enfant porteur d'une AFTN. En effet, les couples qui ont déjà eu un enfant atteint d'une AFTN présentent un risque de récurrence de 2 à 5 %. Celui-ci varie selon le risque de base dans la population. Concernant le risque dans une fratrie, et les parents au 2ème degré, le risque est alors de 1 à 2 %. Mais au niveau du 3ème degré ce risque passe alors de 0,5 à 1 %. Par contre, chez les personnes atteintes d'une AFTN, ce risque est de 4 % et ne varie pas selon le risque dans la population.

Smithells après avoir montré qu'il existe une relation entre le taux de folates des globules rouges et les AFTN. Il a donc émis l'hypothèse que la dénutrition pouvait être le facteur commun à l'origine des AFTN. Son groupe a donc testé l'effet d'un régime alimentaire complété par un Multivitamines (MV) contenant 0,36 mg d'AF dans le premier essai d'intervention. Les femmes qui avaient déjà eu un ou plusieurs enfants atteints d'AFTN ont été

supplémentées par ce MV pendant la période périconceptionnelle, tandis que des témoins ont été recrutés parmi des femmes similaires, c'est-à-dire des femmes ayant déjà eu des enfants atteints d'AFTN et qui étaient déjà enceintes sans supplémentation vitaminique. Les résultats de cette étude d'intervention ont été publiés séparément pour la région du Yorkshire au Royaume-Uni et pour l'Irlande du Nord, où ils ont montré une réduction de 91% et 83% de la récurrence des AFTN, respectivement [232]. Cependant, ces résultats n'ont pas été acceptés par certains experts en raison d'un possible biais de sélection dans leur essai contrôlé non randomisé. Le Medical Research Council (MRC) du Royaume-Uni a lancé un vaste essai contrôlé randomisé (ECR) sur le risque de récurrence des AFTN dans 17 centres au Royaume-Uni et 16 dans d'autres pays (1985-1991), la supplémentation a été administré au moins durant un mois avant la conception et jusqu'à la douzième semaine de gestation. L'administration périconceptionnelle de 4 mg d'AF à des femmes ayant déjà eu une grossesse affectée par une AFTN a entraîné une différence significative entre le groupe d'AF (101 cas pour 10 000) et le groupe témoin (349 cas pour 10 000), soit un effet protecteur de 72 %. Une AFTN a été diagnostiquée chez le fœtus ou le nourrisson. Depuis cette étude classique, il est désormais bien établi que les femmes présentant un risque élevé d'AFTN peuvent réduire considérablement leur risque lors d'une grossesse ultérieure en prenant une dose élevée (+4 mg d'AF par jour) au moment de la conception [233].

Dans une méta-analyse d'essais randomisés sur l'AF pour la prévention de l'AFTN récurrente indique une réduction de 69 % du risque de récurrence si elle est analysée en intention de traiter et une réduction de 87 % chez les femmes qui ont pris des suppléments avant le début de la grossesse[234]. Des études d'observation rapportent des réductions du risque de récurrence de 85 % à 100 % chez les femmes prenant de l'AF avant les grossesses subséquentes [234].

L'étude de MRC et d'autres, avec leurs conclusions, prouvent l'intérêt d'une supplémentation en AF avec un dosage de 4 mg. Il serait donc souhaitable de disposer d'un dosage de 4 mg d'AF, dosage avec lequel la plupart des études ont été réalisées mais qui n'est pas disponible au marché.

1.1.1.2 Prévention primaire des défauts de fermeture du tube neural :

On considère souvent que l'effet protecteur de l'AF sur le risque de récurrence des défauts de fermeture du tube neural peut être extrapolé à la population générale et qu'une supplémentation en AF doit prévenir la survenue de ces malformations chez les femmes qui n'ont pas d'antécédents de ce type.

L'étude hongroise randomisée en double insu sur la prévention primaire des défauts de fermeture du tube neural à cet égard a une importance majeure. Avant le début de leur grossesse, de jeunes femmes pour la plupart primipares (95%), ont été assignées par tirage au sort à un groupe recevant une capsule par jour d'un supplément vitaminique (12 vitamines dont 0.8g d'AF, 4 minéraux et 3 oligo-éléments) ou à un groupe recevant de manière aléatoire une combinaison d'oligo-éléments de type placebo, l'essai a été débuté au moins un mois avant la conception et poursuivi pendant au moins 12 semaines d'aménorrhée. Sur les 2 104 femmes qui ont reçu le supplément vitaminique, aucune n'a donné naissance à un enfant porteur d'un des défauts de fermeture du tube neural alors qu'il y en a eu six dans le groupe des 2052 femmes ayant reçu le supplément d'oligoéléments. Aucun effet indésirable sur l'issue de la grossesse n'a été constaté dans cette étude. L'ECR hongrois a démontré pour la première fois qu'un MV contenant 0,8 mg d'AF prévenait environ 90 % des premières occurrences d'AFTN [235].

Un essai contrôlé de cohorte a été conçu pour recueillir davantage de données concernant l'effet préventif de ce MV pour les AFTN et principalement pour d'autres anomalies congénitales. Toutes les femmes supplémentées ont été recrutées à partir du Service préconceptionnel hongrois en utilisant la même MV que l'ECR hongrois, tandis que les femmes de la cohorte non supplémentée ont été recrutées à la 14^e semaine de grossesse sans utilisation de vitamines dans les cliniques de soins prénataux régionales et ont été appariées à chaque femme enceinte de la cohorte supplémentée sur la base de l'âge, du statut socio-économique, du lieu de résidence et de l'année de la grossesse. L'effet protecteur de la MV contenant de l'AF pour la réduction des AFTN a été confirmé sur 3056 "paires" (un enfant dans la cohorte supplémentée contre neuf dans la cohorte non supplémentée) [232].

La dose pharmacologique (4 mg) d'AF utilisée dans l'étude sur les vitamines du MRC peut avoir certains effets indésirables, donc il était nécessaire d'évaluer la dose physiologique (1 mg ou moins) d'AF. Le fait est que l'efficacité d'un MV contenant 0,8 mg d'AF a été testée. La plupart des publications récentes recommandent une supplémentation de 0,4 mg d'AF pour les femmes en âge de procréer, ce qui est suffisant pour une réduction estimée de 40 à 80 % des AFTN. Dans une étude sino-américaine, les participantes ont pris un supplément de 400 µg d'AF entre le moment de l'examen prénuptial - En Chine, tous les couples qui prévoient de se marier subissent un examen prénuptial qui comprend un examen physique et des analyses de laboratoire- et la fin du premier trimestre de leur grossesse. Ils ont constaté une réduction de 79 % du risque d'AFTN dans les régions où le taux d'AFTN est élevé (6,5 pour 1000), tandis que la réduction était de 41 % dans les régions où le taux d'AFTN est faible (0,8 pour 1000) [232,236].

Wald et al ont déclaré que le fait de doubler les taux sériques de folate réduirait approximativement de moitié le risque d'AFTN, et ont estimé que 5 mg d'AF par jour seraient nécessaires pour réduire le risque d'environ 85 % de toutes les AFTN, alors que 0,4 mg d'AF ne préviendrait que 50 %, et sont arrivés à une interprétation selon laquelle les femmes envisageant une grossesse devraient prendre 5 mg de comprimés d'AF par jour, au lieu des 0,4 mg actuellement recommandés [233].

1.1.1.3 Folate sérique et folate érythrocytaire optimaux pour la prévention des AFTN :

Les taux de folates sériques reflètent l'apport récent en folates. Pour évaluer le statut en folates à long terme, il est préférable d'utiliser les folates érythrocytaires, car ces taux réagissent beaucoup plus lentement aux changements soudains de l'apport en folates. Il est possible de définir un seuil de concentration de folate érythrocytaire " optimal " dans la population pour la prévention des anomalies du tube neural, dans un éditorial du British Medical Journal, un seuil de concentration de folate érythrocytaire de 1 000 nmol/L est présenté comme optimal pour la prévention des AFTN et devrait être la cible de la population pour prévenir les anomalies du tube neural [233].

Crider et al. [237] ont analysé les données de deux grandes études menées auprès de populations non fortifiées en Chine : la principale source de données était un projet d'intervention communautaire (PIC), une étude de cohorte basée sur la population d'une campagne de santé publique menée dans les régions du nord (province de Hebei) et du sud (provinces de Zhejiang et Jiangsu) de la Chine. Le PIC a fourni des informations sur le nombre de mois ajustés pour l'utilisation de 0,4 mg/jour d'AF, depuis le début de la préconception jusqu'à la fermeture du tube neural du fœtus (28e jour de gestation), et sur les résultats de la grossesse : 252 AFTN parmi 228 456 grossesses. Les résultats des AFTN ont été évalués par le biais d'un système de surveillance des anomalies congénitales et comprenaient les naissances vivantes, les mort-nés de plus de 20 semaines et les grossesses interrompues après détection d'une anomalie congénitale. La deuxième source de données était un essai d'AF dans la province de Hebei, dans le nord de la Chine, où un sous-ensemble de 323 femmes a fourni les concentrations de folate dans les globules rouges après zéro, un, trois et six mois de supplémentation avec 0,4 mg d'AF par jour. Les femmes n'avaient pas pris de suppléments d'AF au cours des trois mois précédant l'expérience.

Ces données ont généré une fonction de l'association entre la dose d'AF et les concentrations de folate érythrocytaire au fil du temps, qui a été utilisée pour développer un modèle statistique permettant d'estimer la concentration de folate érythrocytaire au moment de la fermeture du tube neural, chez les participants du PIC de la province de Hebei. Un deuxième modèle statistique a établi un lien entre la concentration estimée de folate dans les globules rouges au moment de la fermeture du tube neural chez le fœtus et le risque d'AFTN chez les participants au programme PIC.

L'estimation de Crider d'une fourchette de 1 000 à 1 300 nmol/L pour les concentrations de folate érythrocytaire avec un risque d'AFTN pour 10 000 naissances totales est de 7,9, obtenue avec une supplémentation périconceptionnelle en AF de 0,4 mg/jour. Il décrit des relations multiplicatives inverses entre le folate RBC et le risque estimé/observé.

Les associations modélisées par Crider rendent peu probable que des concentrations de folate érythrocytaire supérieures à la fourchette optimale de 1 000 à 1 300 nmol/L apportent un avantage supplémentaire dans la réduction du risque d'AFTN : Une concentration de folate RBC de 1 400 nmol/L entraîne toujours un risque d'AFTN au niveau de la population d'environ 4,5 pour 10 000 naissances totales.

Crider et al ont également déterminé le temps nécessaire pour atteindre le niveau optimal de folate érythrocytaire de 1000 nmol/L avec 0,4 mg d'AF par jour, dans huit ECR par exemple avec des niveaux initiaux de 600 nmol/L, il a fallu 20 semaines pour atteindre le niveau optimal. Cela suggère que le fait de commencer la supplémentation volontaire en AF un mois avant la conception, comme le préconisent la plupart des recommandations, n'entraîne pas nécessairement une prévention optimale des AFTN. Certaines études montrent même que les recommandations de supplémentation ne sont pas suffisantes, en particulier dans les pays qui ne disposent pas d'un programme de fortification [233].

L'enrichissement des aliments peut être une autre option, qui est un moyen efficace d'augmenter les concentrations de folate dans le sang.

La supplémentation périconceptionnelle en AF est nécessaire, mais peut-être devrions-nous nous assurer que les taux de folates des globules rouges sont suffisants avant la grossesse pour mieux prévenir les AFTN.

Tableau 28: Concentrations estimées de folate dans les globules rouges associés à des niveaux spécifiés de risque d'anomalie du tube neural chez les participants au projet d'intervention communautaire [237].

Risque d'anomalie du tube neural pour 10 000 naissances	Concentration de folates dans les globules rouges (nmol/L)	Intervalle d'incertitude à 95 %
40	380	320 à 449
20	580	510 à 640
10	870	790 à 960
6	1180	1050 à 1340
5	1310	1150 à 1520

Tableau 29: Estimation du risque d'anomalie du tube neural pour 10 000 naissances pour des concentrations de folate spécifiées dans les globules rouges chez les participants au projet d'intervention communautaire [237].

Concentration de folates dans les globules rouges (nmol/L)	Risque d'anomalie du tube neural pour 10 000 naissances	Intervalle d'incertitude à 95 %
340	48,8	36,2 à 65,6
500	25,4	20,8 à 31,2
700	14,4	12,2 à 16,8
800	11,5	9,8 à 13,4
900	9,4	7,9 à 11,0
1000	7,9	6,5 à 9,3
1100	6,7	5,5 à 8,1
1200	5,8	4,6 à 7,1
1300	5,1	4,0 à 6,3
1400	4,5	3,4 à 5,6

1.1.2 Anomalies cardiaque congénital

Les MCC sont la catégorie la plus courante de malformations congénitales majeures, avec une prévalence de 1 % des naissances vivantes, soit une prévalence ≈ 10 fois supérieure à celle des AFTN. Les MCC représentent une cause importante de morbidité et de mortalité infantiles dans le monde entier. Environ 25 % des nourrissons atteints de MCC sont les cas les plus graves de MCC critiques multiples, nécessitant généralement une intervention chirurgicale au cours de la première année de vie. Sans intervention, plus de 60 % des patients critiques atteints de MC meurent dans les deux ans.

Des études récentes ont montré qu'un apport ou un taux élevé en folates est associé à un risque réduit d'anomalies congénitales autres que les AFTN.

Une récente méta-analyse d'un essai contrôlé randomisé, d'une étude de cohorte et de 16 études cas-témoins a montré que la supplémentation maternelle en folate est associée à une diminution du risque de coronaropathie [238].

Une étude de cohorte de naissances a été menée en 2010-2012 à l'hôpital de la maternité et de l'enfance de la province du Gansu à Lanzhou, en Chine. Après exclusion des mort-nés et des naissances multiples, un total de 94 naissances a été identifié avec des anomalies cardiaques congénitales, et 9 993 naissances sans aucune anomalie congénitale. Ils ont utilisé des méthodes statistiques afin d'évaluer l'association entre la supplémentation en AF et les coronaropathies. Comparativement aux non-utilisatrices, les utilisatrices de suppléments d'AF avant la grossesse présentaient un risque réduit de coronaropathie globale après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels. Un effet protecteur a été observé pour certains sous-types de maladies coronariennes (malformation des grandes artères, malformation des septum cardiaques et la communication interauriculaire) Un effet protecteur similaire a également été observé pour les coronaropathies multiples. Les femmes qui ne prenaient pas de supplément d'AF et dont l'apport alimentaire en folates était plus faible présentaient un risque de coronaropathie presque deux fois plus élevé chez leur progéniture [239].

Une autre étude cas-témoins en Chine portant sur 8379 cas confirmés de coronaropathie et 6918 témoins provenant de 40 centres de soins de 21 villes de la province de Guangdong. Ils ont constaté que le supplémentation en AF maternel du premier trimestre, même après la conception, était associé à une prévalence statistiquement significative plus faible (les OR variaient de 0,03 à 0,85) de l'ensemble des coronaropathies et de la plupart des phénotypes spécifiques des coronaropathies dans la descendance. Ils ont détecté les effets protecteurs les plus forts du supplémentation AF sur les coronaropathies les plus graves. Leurs résultats suggèrent également qu'au moins 60 000 naissances vivantes avec une coronaropathie pourraient être évitées chaque année en Chine [240].

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire et peut être liée à une carence en folates ou à une mutation génétique. Une association a également été trouvée entre un niveau plus élevé d'homocystéine plasmatique dû au polymorphisme du gène MTHFR et un risque plus élevé de coronaropathie. Une récente méta-analyse de 29 études a montré que les polymorphismes MTHFR C677T tant infantiles que maternels peuvent contribuer au risque de coronaropathie. En outre, le risque de coronaropathie lié au MTHFR C677T maternel a été réduit par une supplémentation périconceptionnelle en AF [232].

La supplémentation en AF avant la grossesse est associée à une réduction du risque de coronaropathie, mais les preuves disponibles sur la prévention de la coronaropathie ne sont pas aussi solides que celles sur la prévention des AFTN.

1.1.3 Prévention du risque de fente orofaciales

Les FOF, qui résultent de la fusion incomplète du palais primaire et/ou du palais secondaire entre la 7e et la 10e semaine de grossesse, comprennent généralement des fentes labiales syndromiques ou non syndromiques avec ou sans fente palatine et des fentes palatines [241]. Plusieurs études ont mis en évidence un effet protecteur possible de l'AF contre la survenue de fente orofaciales, qui sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 30: Etudes ayant mis en évidence un effet protecteur possible de l'AF contre la survenue de fente orofaciales.

Pays	Taille de l'échantillon et Type de l'étude	Intervention	Résultat
Chine [242]	537 cas, 221 contrôles Cas-témoins	Supplémentation en AF au début de la grossesse	La supplémentation maternelle AF au début de la grossesse a un effet protecteur contre les fentes labiales et palatines.
Danemark[243]	192 cas, 828 contrôles Cas-témoins	Supplémentation en AF pendant le premier trimestre de la grossesse	Une supplémentation de 0,4 mg/jour au cours des 12 premières semaines de grossesse a eu un effet protecteur sur les fentes orales.
Norvège[244]	573 cas ; 763 contrôles Cas-témoins	Supplémentation en AF en début de grossesse (avec quantification : pas d'AF ; 0,1 à 0,39 mg/jour ; ≥0,4 mg/jour).	La supplémentation en AF en début de grossesse a été associée à une réduction de 33 % du risque de fente labiale isolée (avec ou sans fente palatine), mais pas à une réduction du risque de fente palatine seule.
Chine[245]	211 cas ; 188 contrôles Cas-témoins	Supplémentation en AF pendant le premier trimestre de la grossesse	La supplémentation maternelle en AF au cours du premier trimestre de la grossesse a un effet protecteur sur l'étiologie des fentes orofaciales non syndromiques.
Chine[246]	807 cas ; 8010 contrôles Cas-témoins	Supplémentation en AF avant et après la dernière période menstruelle	La supplémentation en AF pendant la période périconceptionnelle peut réduire le risque de fente labiale non syndromique avec ou sans fente palatine
Pays-Bas[247]	174 cas ; 203 contrôles Cas-témoins	Supplémentation de l'AF 4 semaines avant la conception et 8 semaines après	L'utilisation quotidienne d'un supplément d'AF par les mères à partir de 4 semaines avant jusqu'à 8 semaines après la conception a donné une réduction de 47% du risque de fente labio-palatine par rapport aux mères qui n'ont pas utilisé ces suppléments
Irlande[248]	11134 nourrissons Cas-témoins	La collecte des données a consisté en des questionnaires menés par des enquêteurs auprès des parents au domicile de ces derniers. Les caractéristiques des mères qui prenaient ou non de l'AF avant et pendant la grossesse, ainsi que l'effet de la prise d'AF sur la prévalence des fentes labiales et palatines ont été enregistrés.	Le risque était plus élevé pour les enfants de mère qui n'ont pas pris d'AF pendant les 3 premiers mois de la grossesse, par rapport à celles qui ont eu un apport en folates pendant le premier trimestre.

Il semble que l'AF a un effet protecteur contre les FOF, il est donc important que les femmes en âge de procréer prennent conscience que la Supplémentation en AF maternel peut non seulement réduire le risque d'AFTN, mais aussi le risque de Fente orofaciales.

1.2 Supplémentation en vitamine B12 et B6 afin de potentialiser l'effet de L'acide folique chez les patientes présentant des pertes de grossesse récurrentes et des mutations MTHFR.

La fausse couche récurrente (FCR), également appelée perte de grossesse récurrente, désigne trois fausses couches consécutives ou plus avant la 20e semaine de gestation. On observe que les grossesses se terminent par deux fausses couches consécutives chez environ 5% des couples et par trois pertes consécutives ou plus chez environ 1 % des couples qui essaient de tomber enceinte. L'étiologie des pertes de grossesse précoces récurrentes peut rester inconnue dans la moitié des cas sans facteurs de risque explorés [249].

L'hyperhomocystéinémie est causée par de nombreux facteurs, tels que des défauts génétiques, un manque d'acide folique, une carence en vitamines B6 et B12, une hypothyroïdie, des médicaments, le vieillissement et un dysfonctionnement rénal.

Les vitamines B12 jouent un rôle essentiel dans le cycle des folates et la conversion de l'homocystéine comme cofacteur de MTHFR. L'absence de vitamine B12 inhibe la conversion du 5-MTHF en THF et la conversion de l'homocystéine en méthionine, ce qui entraîne l'accumulation d'homocystéine et de 5-MTHF.

Il existe une seule voie de catabolisme de l'homocystéine chez les mammifères, c'est celle de la transsulfuration qui est amorcée de manière irréversible par la Cystathionine β -synthase, une enzyme cytosolique, PLP-dépendante (Phosphate de pyridoxal, dérivé de la vitamine B6).

La supplémentation en vitamines B12 et B6 associée aux folates sert à renforcer les voies biochimiques qui éliminent l'excès d'homocystéine circulante. De nombreuses études confirment que les vitamines B6 et B12 diminuent le taux d'homocystéine.

L'hyperhomocystéinémie était associée à de nombreuses complications de la grossesse, y la prééclampsie, l'accouchement prématuré, le décollement placentaire, le retard de croissance fœtale et le diabète gestationnel et aux FCR inexplicables.

En raison d'une réduction de l'activité du MTHFR par des mutations génétiques, des taux élevés de l'homocystéine dans le plasma et des taux réduits de folate dans le sérum sont plus fréquents chez les femmes présentant un génotype homozygote (TT) des mutations 677C>T par rapport au génotype hétérozygote (CT) et au génotype sauvage (CC). L'allèle T pourrait être impliqué dans la pathophysiologie des FCR.

Une étude menée en Inde a tenté de comprendre le rôle de la MTHFR C677T dans les FCR dues à l'hyperhomocystéinémie, à la lumière des taux sériques de folate et de vitamine B 12. 107 femmes ayant subi au moins trois pertes de grossesse inexplicables consécutives et récurrentes et 343 femmes ayant eu au moins deux grossesses réussies et sans complications ont été recrutées. La distribution génotypique du MTHFR entre les cas et les témoins n'a montré aucune différence significative. Cependant, le polymorphisme C677T du MTHFR s'est avéré être significativement associé à une augmentation de l'homocystéine dans le groupe des cas. L'hyperhomocystéinémie (65,06 % des cas contre seulement 20,94 % des témoins) et la carence en vitamine B12 (61,33 % des cas contre 8,82 % des témoins) se sont avérées être des facteurs de risque significatifs pour les FCR. La carence en folates était plus fréquente chez les témoins (63,47 %) que dans le groupe des cas (2,56 %). L'étude a conclu que la carence en vitamine B12 augmente l'homocystéine, en particulier chez les mères porteuses de l'allèle T, ce qui suggère que l'allèle T est préjudiciable à la carence en B12 [250].

En dépit des taux de folates élevés, les femmes du groupe de cas présentaient des taux d'homocystéine significativement plus élevés. Cette hyperhomocystéinémie peut être attribuée à une carence en vitamine B12.

Dans une autre étude menée sur des femmes ayant subi trois fausses couches consécutives, 57 femmes ont participé à l'étude et ont été soumises à un test de dépistage des mutations du MTHFR ; 24 femmes se sont avérées ne présenter aucune mutation du MTHFR ; 15 femmes étaient hétérozygotes pour une mutation ; 18 femmes présentant deux mutations (homozygotes ou hétérozygotes composées) ont été invitées à participer à l'étude

avec une supplémentation. Sur les 18, seules 16 femmes ont été inscrites à l'étude. La dernière fausse couche de la patiente remontait à 6 mois ou plus avant l'étude. Toutes les femmes ont reçu de l'AF (méthyl folate) 5 mg/jour (le matin), de la vitamine B6 50 mg/jour (l'après-midi) et de la vitamine B12 1mg/semaine. L'effet du traitement et les concentrations d'homocystéine ont été évalués après 6 mois, le taux d'homocystéine avait diminué de $19,4 \pm 5,3 \mu\text{mol/L}$ à $6,9 \pm 2,2 \mu\text{mol/L}$, atteignant les limites de la normale ($< 15 \mu\text{mol/L}$). Pendant la période précédant le contrôle de l'homocystéine, il a été conseillé à toutes les femmes d'utiliser un moyen de contraception (préservatifs). Par la suite, les femmes ont continué à prendre le même dosage de suppléments. Au cours de la période d'un an, 9 femmes sur les 16 sont tombées enceintes. Une grossesse a eu lieu après une technique de procréation assistée, car la patiente avait eu auparavant une plus longue période d'infertilité. La période moyenne pendant laquelle les femmes ont conçu était de $6 \pm 1,4$ mois. Sept femmes ont donné naissance à des bébés en bonne santé, tandis que deux ont fait une fausse couche entre la 6^e et la 9^e semaine de gestation. Deux femmes ont accouché dans le groupe de mutations homozygotes C677T (7 patients) et dans le groupe de mutations combinées hétérozygotes C677T/ A1298C (5 patients), tandis que 3 accouchements ont eu lieu dans le groupe de mutations homozygotes A1298C (4 patients) [249].

Les mutations du MTHFR sont associées à des taux plasmatiques d'homocystéine plus élevé. Un risque accru de FCR est associé au génotype MTHFR C677T et l'homozygotie de cette variante est un facteur de risque de FCR indépendamment des niveaux d'homocystéine totale. Dans cette étude, les femmes présentant des mutations MTHFR C677T/ C677T avaient un taux d'homocystéine plus élevé que les femmes C677T/A1298C et A1298C/A1298C. Cela pourrait expliquer pourquoi, après la supplémentation, le taux d'homocystéine est resté plus élevé chez les homozygotes C677T que chez les homozygotes hétérozygotes ou A1298C [249].

La supplémentation pendant une période de 6 mois était suffisant pour réduire l'homocystéines à des limites normales le tableau suivant montre le taux de l'homocystéine avant et après la supplémentation [249] :

Tableau 31: Taux de l'homocystéine avant et après la supplémentation en Acide folique, vitamine B12 et vitamine B6 [249]

Mutations	Nombre de patients	Hcy (µmol/L) avant traitement	Hcy (µmol/L) après traitement
C677T homozygote	7	23.5±6.3	8.3±2.4
Combiné hétérozygote C677T, A1298C	5	18.5±4.5	6.5±1.7
A1298C homozygote	4	13.5±3.4	5.3±1.6
Total :	16	19.4±5.3	6.9±2.2

Nous pouvons conclure de cette étude que l'hyperhomocystéinémie peut être traitée par un traitement combiné d'AF et de vitamines B, qui permet de réduire le taux d'homocystéine dans le sang et de prévenir les conséquences obstétricales graves liées à l'hyperhomocystéinémie. Ces 3 vitamines ont une action synergique et leur supplémentation pendant la grossesse sera bénéfique pour le bon déroulement de la grossesse.

1.3 Supplémentation en acide folique versus 5-méthyl tétrahydrofolate pendant la grossesse

Dans des conditions idéales, la supplémentation en AF est aussi efficace que celle en 5-MTHF pour améliorer le taux de folates dans l'organisme. Néanmoins, le 5-MTHF est le folate naturel qui représente 98% de tous les folates présents dans le plasma et n'a pas besoin d'être transformé par le DHFR pour devenir actif. Par conséquent, la biodisponibilité du méthylfolate n'est pas limitée par la saturation de cette enzyme. De plus, la biodisponibilité du 5-MTHF n'est pas affectée par les polymorphismes des gènes codant pour la MTHFR et la DHFR, qui affectent au contraire celle de l'AF. Selon une vaste méta-analyse portant sur 47 592 échantillons, les mutations du MTHFR varient selon les populations. La fréquence des mutations des allèles T et TT du MTHFR est respectivement de 34 % et 11 % dans les populations européennes.

La mutation de MTHFR

La supplémentation en 5-MTHF pendant la grossesse est préférable à l'AF chez les personnes présentant des mutations de MTHFR, car elle ne nécessite pas d'activation métabolique et est directement biodisponible pour la mère et le fœtus.

Dans une étude menée sur 30 couples présentant des problèmes de fertilité au moins 4 ans, tels que des pertes fœtales récurrentes, une insuffisance ovarienne prématurée ou des paramètres spermatiques anormaux, et dont les deux tiers avaient échoué dans leurs tentatives de procréation médicalement assistée. Pour tous les couples, au moins un des partenaires était porteur de l'une des deux principales isoformes MTHFR. La plupart des femmes avaient été précédemment traitées sans succès avec de fortes doses d'AF (5 mg/jour). Les couples porteurs de l'une des isoformes ont été traités pendant 4 mois avec du 5-MTHF, à la dose de 600 microgrammes par jour, aucun effet indésirable n'a été observé. Après ce traitement treize de couples ont conçu spontanément, les autres ont eu besoin d'un traitement ARV pour obtenir une grossesse. Seuls trois couples n'ont pas réussi [251].

La supplémentation en AF est bénéfique dans la population générale mais doit être abandonnée chez les personnes présentant des mutations MTHFR, car le contexte biochimique/génétique du patient empêche un apport correct de 5-MTHF (le composé actif), la fonction de l'enzyme MTHFR diminue 70% chez les personnes homozygotes et 40% chez les personnes hétérozygotes. Une dose physiologique de 5-MTHF (800 µg) contourne le blocage du MTHFR et est suggérée comme un traitement efficace pour ces couples [251].

L'anémie mégalo-blastique

La supplémentation en AF, que ce soit par le biais de compléments alimentaires ou d'aliments enrichis en farine (largement disponibles dans de nombreux pays), peut dissimuler une anémie mégalo-blastique due à une carence en vitamine B12. La carence en vitamine B12 est rarement due à une carence alimentaire mais résulte généralement d'une malabsorption. En effet, au cours des nombreuses transformations hépatiques des folates d'une forme à l'autre, une partie est transformée en 5-MTHF. Cette forme, jusqu'à ce qu'elle soit utilisée dans la synthèse de l'ADN et la division cellulaire, doit être reconvertie en THF, mais cette conversion nécessite de la vitamine B12. Par conséquent, dans les situations de carence en

vitamine B12, une grande partie du folate reste piégée sous la forme 5-MTHF et ne participe pas à la synthèse de l'ADN. Cette situation est appelée "piège à folates" ou "piège à méthyle". L'effet est une production insuffisante d'ADN, qui se présente cliniquement comme une anémie mégaloblastique. Cette situation est particulièrement dangereuse chez les personnes qui suivent un régime végétarien, lequel est déficient en vitamine B12. Par conséquent, pour les femmes enceintes à risque de carence en vitamine B12 (c'est-à-dire suivant un régime végétalien ou présentant une gastrite chronique, une maladie intestinale inflammatoire ou un volume corpusculaire élevé), il ne faut jamais prescrire une supplémentation en folate seul sans la prescription concomitante de vitamine B12. En effet, comme l'AF déclenche la synthèse du THF sans qu'il soit nécessaire de recourir à la vitamine B12, une supplémentation en cette vitamine pourrait résoudre une anémie due à une carence en vitamine B12 et non à une réelle carence en folates. Cet effet ne peut pas se produire lorsque le 5-MTHF est administré. Par conséquent, le 5-MTHF présente une probabilité plus faible de dissimuler des symptômes hématologiques dus à une carence en vitamine B12. Plusieurs études ont examiné la réponse des cellules de moelle osseuse isolées de patients déficients en vitamine B12, en ce qui concerne la synthèse de l'ADN, et ont rapporté que le traitement par le 5-MTHF ne stimule pas la synthèse du thymidylate, alors que l'AF le fait. Il y a également eu une étude in vivo sur un seul individu déficient en vitamine B12, qui a révélé que l'administration de 5-MTHF ne masquait pas la carence en vitamine B12.

En plus de l'anémie mégaloblastique, la carence en vitamine B12 peut entraîner des troubles neurologiques (démence, paresthésie et ataxie) dus à l'accumulation de méthyl malonyl coA, qui est neurotoxique et dont la métabolisation nécessite une enzyme dont la vitamine B12 est un cofacteur (méthyl malonyl coA mutase dépendante de la vitamine B12).

Un des risques de la supplémentation en AF est que des doses élevées peuvent retarder l'apparition des manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 et, par conséquent, retarder le diagnostic de la carence, permettant ainsi aux complications neurologiques associées de progresser [13,252].

En conclusion, la supplémentation en 5-MTHF pendant la grossesse est préférable à l'AF chez les personnes présentant des variantes du MTHFR. Chez les femmes présentant un risque de carence en vitamine B12, la vitamine B12 doit être associée à l'AF pour prévenir l'anémie mégaloblastique et les autres complications associées à la carence en vitamine B12.

1.4 Recommandations

Une supplémentation en AF est recommandée pour toutes les femmes en âge de procréer. Toutes les femmes qui planifient une grossesse devraient prendre un supplément quotidien de 400 mg d'AF (en plus de la teneur en folates du régime alimentaire), à partir de 2 mois avant jusqu'à 3 mois après la conception afin de réduire la majeure partie des risques d'AFTN et une certaine partie des risques de coronaropathie. Les femmes présentant un risque élevé de carence en folates (par exemple, celles qui ont déjà eu un enfant atteint d'une AFTN et celles qui prennent des anticonvulsivants associés au développement d'une AFTN) devraient recevoir un supplément d'AF de 4 à 5 mg/j [253].

Recommandation de l'OMS :

« Toutes les femmes, dès qu'elles commencent à essayer de concevoir un enfant et jusqu'à 12 semaines de gestation, devraient prendre un supplément d'AF (400 µg AF par jour). Les femmes chez qui l'on a diagnostiqué une malformation du tube neural du fœtus ou qui ont donné naissance à un enfant atteint d'une malformation de ce type doivent être informées du risque de récurrence, averties du risque que présente la supplémentation périconceptionnelle en AF et se voir offrir une supplémentation fortement dosée (5 mg AF par jour). »

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[254]

Aux Etats-Unis le CDC recommande que toutes les femmes en âge de procréer consomment 0,4 mg (400 microgrammes) d'AF par jour pour prévenir deux malformations congénitales courantes et graves, le spina-bifida et l'anencéphalie. Toutes les femmes âgées de 15 à 45 ans devraient consommer de l'AF quotidiennement, car la moitié des grossesses aux États-Unis ne sont pas planifiées et parce que ces anomalies congénitales surviennent très tôt dans la grossesse (3 à 4 semaines après la conception), avant que la plupart des femmes ne

sachent qu'elles sont enceintes. Les CDC estiment que la plupart de ces anomalies congénitales pourraient être évitées si cette recommandation était suivie avant et pendant le début de la grossesse et il Préconise à toutes les femmes qui ont déjà eu une grossesse affectée par une AFTN devraient consommer 0,4 mg (400 microgrammes) d'AF chaque jour lorsqu'elles ne prévoient pas de devenir enceintes. Lorsque ces femmes prévoient de devenir enceintes, elles devraient consulter leur fournisseur de soins de santé pour savoir s'il est souhaitable de suivre la ligne directrice du U.S. Public Health Service d'août 1991. Cette directive préconise la consommation de 4 milligrammes (4000 microgrammes) d'AF par jour, à partir d'un mois avant le début de la grossesse et pendant les trois premiers mois de celle-ci. Bien qu'il semble qu'une dose plus faible, comme 0,4 milligramme, puisse avoir un effet bénéfique aussi important que 4 milligrammes, de nombreux fournisseurs de soins de santé recommandent la dose la plus élevée. Cette recommandation est fondée sur les données de l'étude scientifique la plus rigoureuse menée auprès de femmes ayant déjà eu des grossesses affectées par des anomalies du tube neural. Ce dosage doit être prescrit et surveillé par le fournisseur de soins de santé.

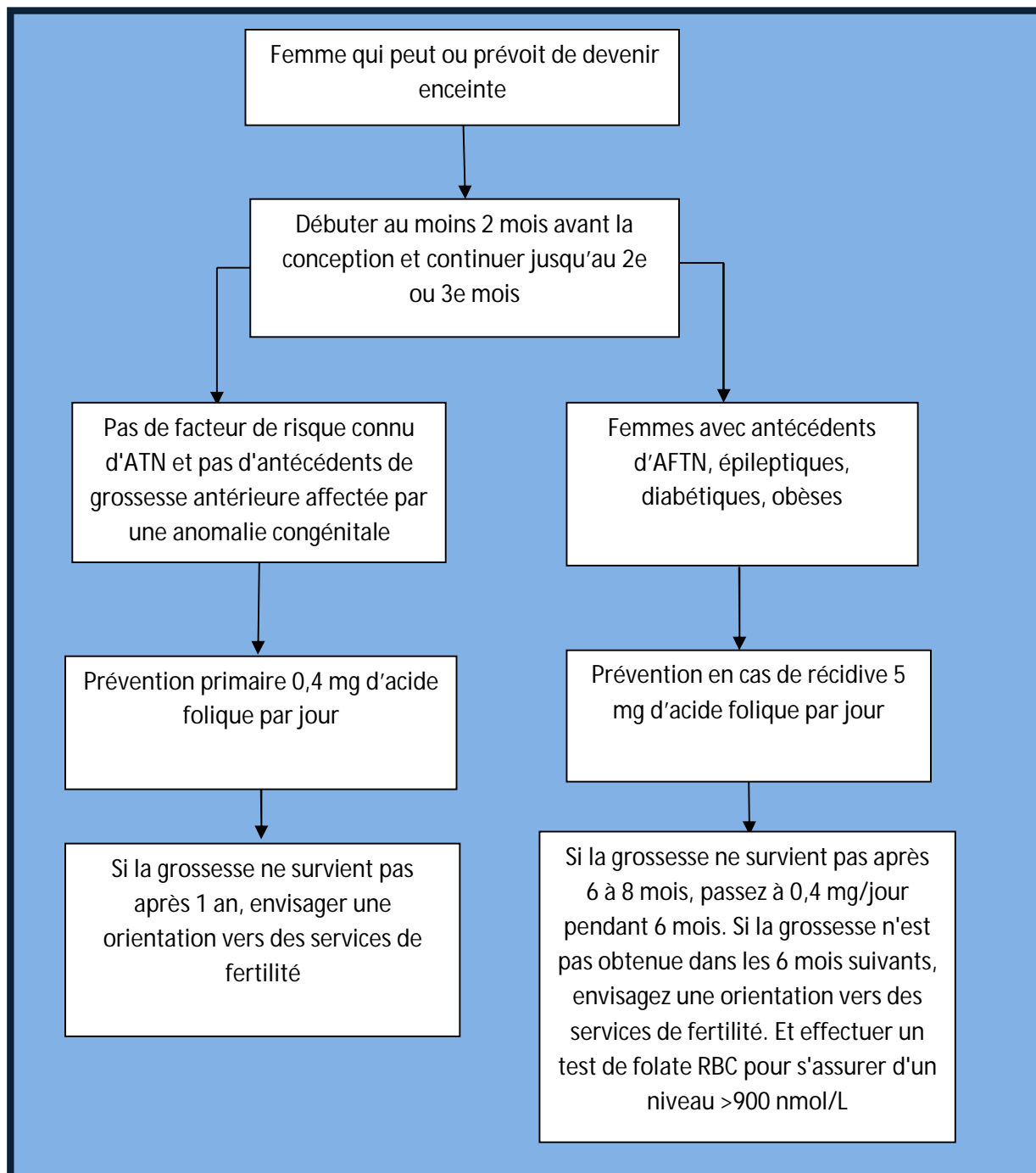


Figure 23: Recommandation de supplémentation en acide folique

1.5 La Prévalence de la supplémentation en acide folique pendant la période préconceptionnelle

Malgré les recommandations, la prévalence de la supplémentation préconceptionnelle reste trop faible, voire inexistante, dans certains pays. Cela pourrait être dû à plusieurs facteurs : l'éducation, le faible statut socio-économique, l'absence de suivi gynécologique, les grossesses non planifiées (surtout dans les pays non développés), le manque de sensibilisation et la méconnaissance de l'intérêt de l'AF dans la prévention des AFTN par la population et les professionnels de santé.

Une enquête nationale périnatale en France a confirmé que seules 23 % des femmes étaient supplémentées en AF avant la grossesse et seulement 18,5 % en région Provence-Alpes Côte d'Azur. Cette enquête a regroupé 14142 naissances, du 14 au 20 mars 2016, sur 517 maternités.

Au Maroc, dans l'hôpital de santé reproductive " Les Orangers " 43 923 naissances ont été enregistrées du 1er janvier 2011 au 30 juin 2016. 59% des femmes n'ont pas pris de supplémentation en AF pendant le premier trimestre de la grossesse et aucune d'entre elles (0%) n'a pris de l'AF pendant la période périconceptionnelle [57].

Tableau 32: Estimations de prévalence de la supplémentation en AF avant la conception dans certains pays [255]

Pays	Effectif	Prévalence de la supplémentation
Chine	1 094 012	46%
Norvège	138 248	55%
Angleterre	122 293	36%
États-Unis	37 740	49%
Canada	9014	51%
Irlande	20 813	39%
Espagne	3 983	25%
Liban	5 280	14%
Égypte	660	9%
Nigeria	822	0%
Belgique	148	78%

1.6 La connaissance de l'intérêt de l'acide foliques par les femmes en âge de procréer, les médecins et les pharmaciens :

1.6.1 Les connaissances de femmes en âge de procréer sur l'acide folique

La méconnaissance de l'AF par le grand public est l'un des facteurs de défaillance associés à la supplémentation en AF. Une étude a été menée en France dans vingt pharmacies de Haute-Garonne pour évaluer les connaissances des femmes en âge de procréer sur l'AF, elle a démontré le manque de connaissances du grand public concernant l'AF. Des questionnaires ont été soumis à des femmes âgées de 20 à 35 ans. Les résultats ont montré que plus d'un tiers des femmes interrogées (36%) ne connaissaient pas l'existence de l'AF et pour celles qui en connaissaient l'existence, la grande majorité (82%) ne connaissait pas ses bénéfices ni la période de consommation recommandée. Une autre étude similaire a été menée en Corée, 33% ne connaissent pas l'AF. Les femmes ayant des connaissances sur l'AF sont plus susceptibles de prendre des suppléments d'AF. Le pharmacien a donc un véritable rôle à jouer dans l'information et l'éducation des femmes pendant la période périconceptionnelle [256,257].

1.6.2 Connaissance des médecins sur l'acide folique

Une enquête par questionnaires a été effectuée, auprès des professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues) en charge du suivi des grossesses dans le Maine-et-Loire entre août et décembre 2007 [258].

La méconnaissance de l'acide folique par les médecins

Habitudes de prescription de l'AF des Médecins généralistes (N= 107) :

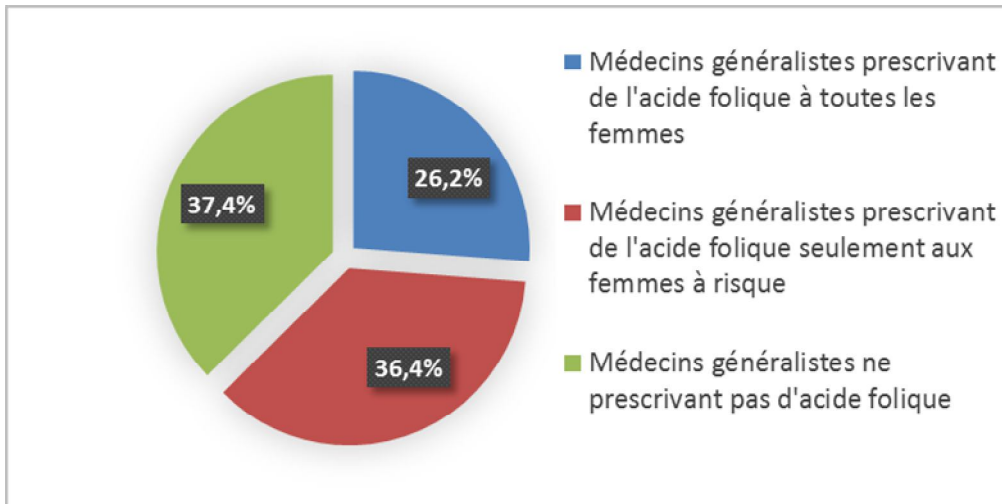


Figure 24: Habitudes de prescriptions de l'AF des Médecins généralistes [258]

Parmi les 36,4% de médecins généralistes qui prescrivent de l'AF à toutes les femmes, seuls 21,5% suivent les recommandations des décrets périnataux et proposent à leurs patientes 0,4 mg d'AF par jour pendant la période périconceptionnelle.

Causes de non prescription de l'AF à toutes les femmes pour les médecins généralistes :

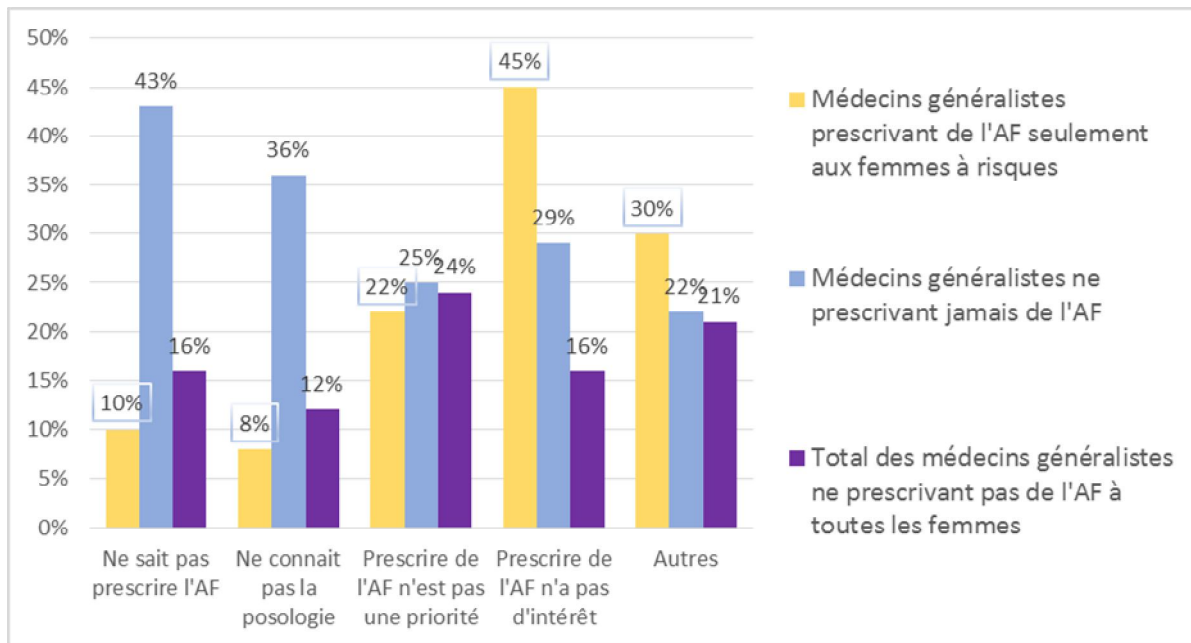


Figure 25: Raisons de non-prescription de l'AF à toutes les femmes par les médecins généralistes [258]

Cette étude montre que 24% des médecins généralistes ne prescrivent pas d'AF, car pour eux cette prescription n'est pas prioritaire dans le suivi de la grossesse, et ce qui est très regrettable c'est que 16% voient que cette prescription n'a aucun intérêt malgré les multiples études réalisées prouvant son efficacité.

De plus, cette étude montre que la majorité des médecins ne prescrivent pas d'AF, en raison d'un manque de connaissance de ce protocole et du dosage approprié à prescrire. Seulement 56 % des médecins généralistes affirment connaître le décret de périnatalité qui fixe les recommandations de prescription de l'AF.

Habitudes de prescription de l'AF des gynécologues

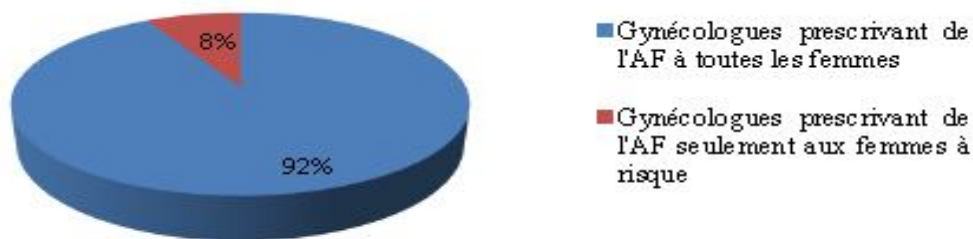


Figure 26: Habitudes de prescription de l'AF des gynécologues[258]

92% (n = 23) des gynécologues obstétriciens interrogés prescrivent de l'AF pour la prévention de l'AFTTN à toutes les patientes, mais seulement 64% (n = 16) de ces médecins prescrivent selon les recommandations officielles.

Des enquêtes similaires dans les pays en développement pourraient être nécessaires pour élaborer des stratégies visant à augmenter la prévalence de la supplémentation préconceptionnelle et promouvoir la prévention des malformation congénitales.

1.6.3 Connaissance des pharmaciens sur l'acide folique Au Maroc

L'AF est peut-être la seule vitamine pour laquelle il existe un consensus sur sa dose, sa durée d'administration et l'intérêt de sa supplémentation pendant la grossesse et toutes les autorités sanitaires y compris le ministère marocain recommandent et insistent sur la supplémentation systématique en AF pour toutes les femmes envisageant une grossesse.

Pour ces raisons nous avons réalisé une enquête transversale en ligne utilisant Google Forms et distribuée électroniquement par le biais des réseaux sociaux, pour évaluer les connaissances de l'équipe officinale sur cette vitamine (**voir fiche en annexe**). Nous avons reçu 89 réponses au total, dont une n'était pas exploitable, 69,3 % des répondants sont des pharmaciens, 13,6 % sont des préparateurs et 17 % sont des étudiants en pharmacie (**figure 27**).

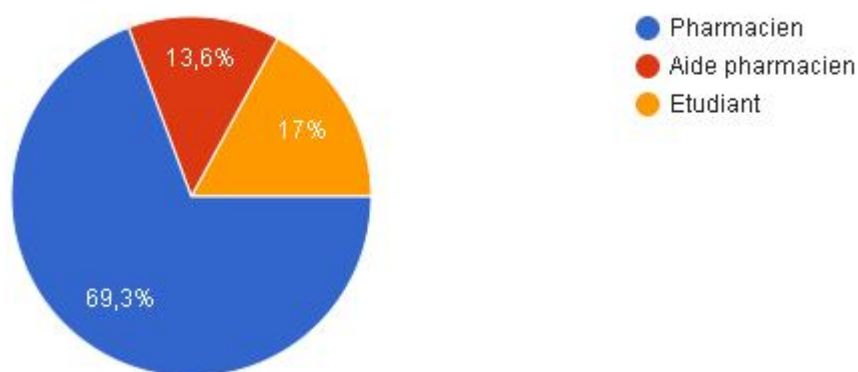


Figure 27: Statut des répondants au sein de la pharmacie

Concernant les bornes de prescription de l'AF, seulement 42,5% connaissent les recommandations (recommandations du ministère de la santé marocain). Après analyse de chaque réponse, il apparaît que 46,26% des pharmaciens, 40% des étudiants et 33,33% des aides pharmaciens connaissent les limites correctes de prescription d'AF qui sont : Dès le désir de grossesse (8 semaines avant la conception minimum) jusqu'à 12 semaines après la conception (**figure 28**).



Figure 28: Connaissance de l'équipe officinale sur les bornes de prescriptions de l'AF

La troisième question était : conseillez-vous systématiquement de l'AF aux femmes évoquant un désir de grossesse au comptoir ou achetant un test de grossesse ? Seulement 28,4 % conseille la supplémentation systématique de l'AF et après analyse de chaque réponse seulement 31,14% des pharmaciens conseillent l'AF aux femmes qui envisagent une grossesse (**figure 29**).

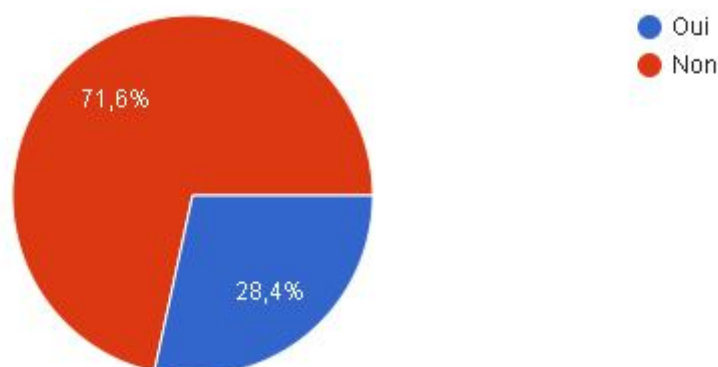


Figure 29: Proposition systématique d'AF aux femmes en période périconceptionnelle

Concernant la connaissance d'un nombre suffisant de compléments alimentaires contenant de l'AF, seulement 11,4 % de l'équipe officinale connaît au moins 1 de complément alimentaire (**figure 30**).

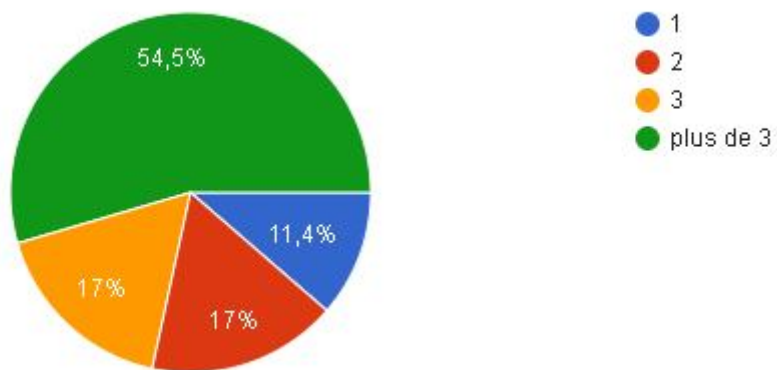


Figure 30: connaissance des compléments alimentaires par l'équipe officinale

En ce qui concerne les situations à risque de carence, l'équipe officinale identifie bien deux des causes majeures de déficit en folates qui sont les femmes ayant des troubles du comportement alimentaire à 85,2 %, les femmes atteintes de maladie cœliaque ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à 69,3 %. L'alcool est identifié par 33 % des membres de l'équipe officinale comme cause potentielle de déficit en folates. Cependant, seulement 9,1 % de l'équipe officinale sait que le diabète de type 1 est parmi les facteurs de risque et 13,6% que le surpoids et l'obésité sont eux aussi des facteurs de risque. Enfin, 11,4 % de l'équipe officinale déclare que le diabète de type 2 est l'une des causes potentielles alors qu'il n'en fait pas parti (**figure 31**).

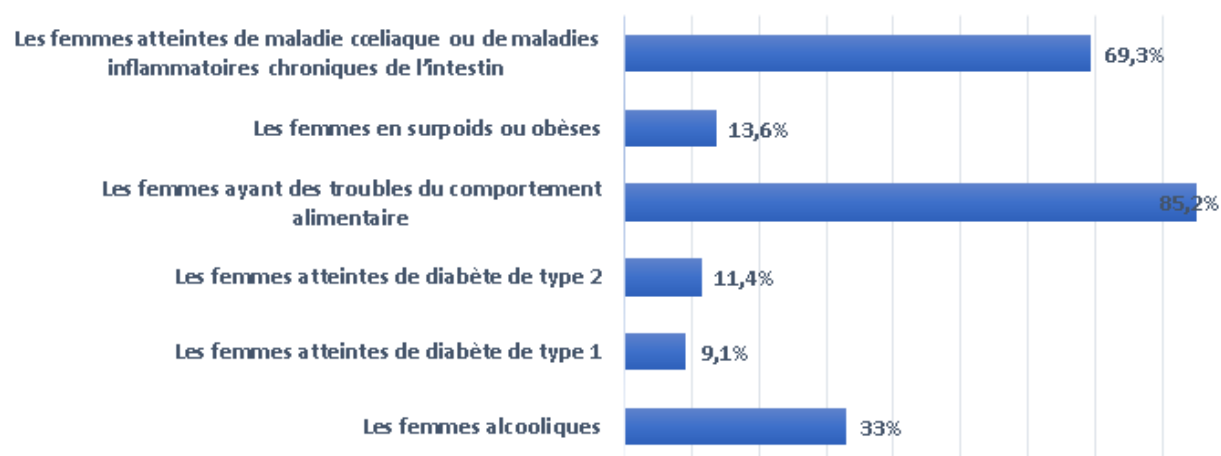


Figure 31: Connaissance des situations à risques de carence de l'AF

En ce qui concerne les traitements à risque, 89,8% de l'équipe pharmaceutique a identifié les antifoliques ; 33% a reconnu les antiépileptiques, alors que chez les femmes sous antiépileptiques, les recommandations des autorités sanitaires y compris le ministère de la santé préconisent que la dose d'AF doit être augmentée à 5 mg ; et seulement 26,1% a identifié les œstroprogestatifs. 13,6 % de l'équipe officinale considère les progestatifs comme potentiellement responsables d'une carence en folates alors qu'ils ne le sont pas (**figure 32**).

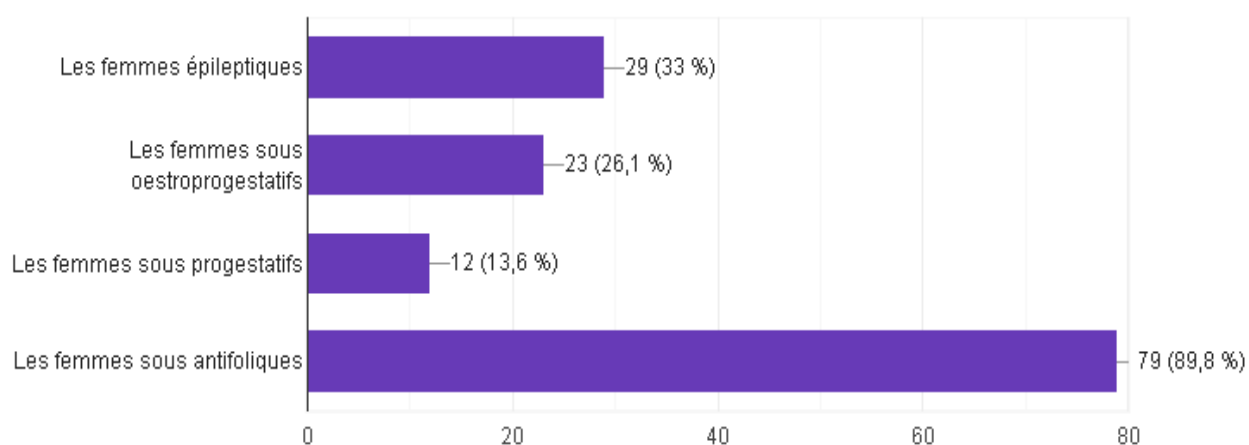


Figure 32: Connaissance des traitements à risque de carence en AF

Concernant la dose d'AF qu'une femme ayant des antécédents d'anomalies du tube neural devrait prendre, seuls 19,3 % connaissent la dose d'AF recommandée pour ces femmes, qui est de 5 mg (**figure 33**).

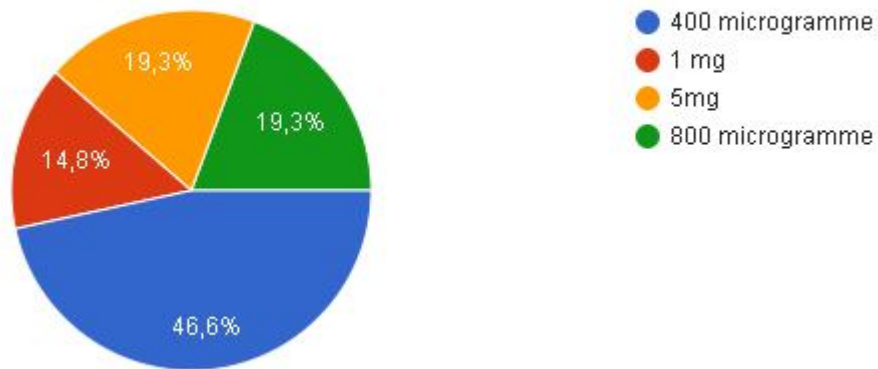


Figure 33: Connaissance de la dose d'AF recommandée pour les femmes ayant des antécédents d'AFTN

Concernant les manifestations cliniques de la carence en AF qui sont l'anémie macrocytaire carentielle et la diarrhée, elles sont connues respectivement à 87,2 % et 23,3 % (**figure 34**).

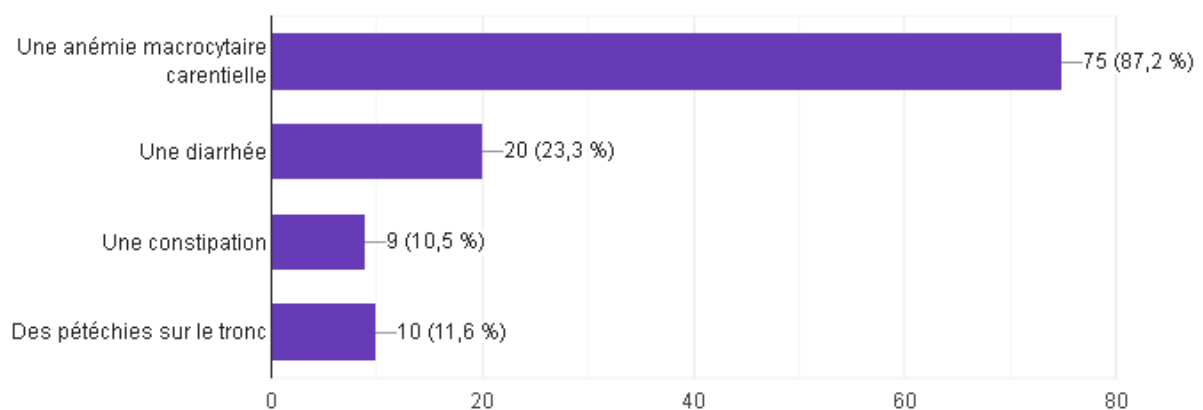


Figure 34: connaissance des traitements à risques de carence en AF par l'équipe officinal

En ce qui concerne les pathologies fœtales qui peuvent être consécutives à une carence en folates, il paraît qu'elles sont encore mal connues. En effet, même si 83 % identifie le spina bifida comme l'une d'elle, seulement 22,7 % savent que l'encéphalocèle peut en être une. Seulement 22,7 % pour l'anencéphalie, 10,2 % pour le craniorachisis (figure 35).

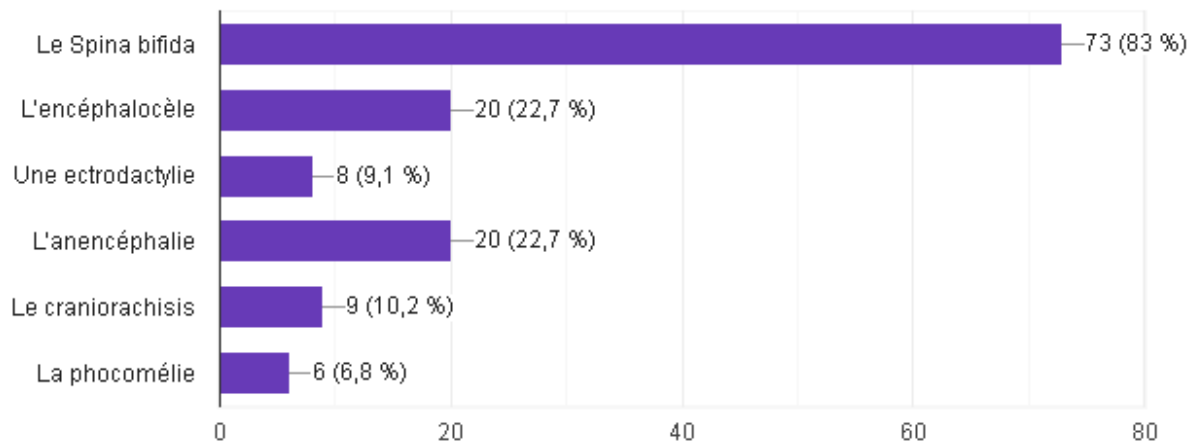


Figure 35: Connaissance des pathologies résultant d'une carence en AF

En conclusion, l'équipe officinale, et plus particulièrement le pharmacien, devrait conseiller la prescription spontanée et systématique d'AF lorsqu'une femme mentionne au comptoir son désir de grossesse car ce conseil pourrait sauver une vie et réduire la prévalence des malformations congénitales. En effet, trop peu de membres de l'équipe officinale proposent systématiquement une supplémentation en AF. Ils devraient absolument proposer l'AF dès l'expression du désir de grossesse et jusqu'à 12 semaines après la conception, en rappelant à la patiente que cette molécule peut être prescrite par tout médecin, pas seulement par le gynécologue, et qu'elle peut être obtenue sans prescription dans n'importe quelle pharmacie, et ils doivent expliquer aux femmes l'intérêt de l'AF dans la prévention des malformations congénitales. Il convient toutefois de rappeler à l'équipe officinale les situations et les traitements à risque de carence, encore mal connus, qui peuvent conduire à une prise en charge légèrement différente, comme les femmes prenant des antiépileptiques ou celles souffrant de troubles digestifs ou celles ayant des antécédents d'AFTN. La principale manifestation de la carence en AF est cependant bien connue dans le monde officinal. Enfin, les anomalies de fermeture du tube neural sont trop souvent limitées au spina bifida, et il convient de rappeler à l'équipe officinale que d'autres pathologies plus graves et parfois mortelles peuvent résulter de cette carence en folates.

2 SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

2.1 Les bénéfices de la supplémentation

Une revue récente de la Cochrane en 2019 sur la supplémentation en vitamine D pour les femmes pendant la grossesse. Elle a inclus 22 essais randomisés et quasi-randomisés impliquant 3725 femmes enceintes comparant les effets de la supplémentation en vitamine D par rapport à l'absence de supplémentation ou à un placebo. 4 essais (N= 499) ont été inclus dans l'analyse de la prééclampsie, 4 essais (N=446) dans le diabète gestationnel, 5 essais (N=697) dans le faible poids de naissances, 7 essais (N=1640) dans la naissances prématurée, 1 essais (N=1134) dans le risque d'hémorragie post partum grave et 1 essai (N=135) dans le risque de syndrome nephretique. Ils ont conclu que la supplémentation des femmes enceintes en vitamine D seule diminue vraisemblablement le risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de faible poids de naissance et d'hémorragie post-partum grave. Elle pourrait faire peu ou pas de différence dans le risque d'accouchement prématuré avant 37 semaines de gestation [259].

Une autre revue systématique et méta-analyse qui vise à évaluer les associations entre la supplémentation maternelle en vitamine D, les concentrations maternelles en 25(OH)D et les résultats de santé. L'étude a inclus 20 essais publiés entre 2000 et 2018. Critères d'évaluation primaires Concentrations de 25(OH)D chez la mère et le nourrisson, diabète gestationnel, prééclampsie ou hypertension gestationnelle, césarienne, concentration d'hormone parathyroïdienne et de calcium chez la mère, âge gestationnel, poids et longueur du nourrisson. Les résultats montrent que la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse améliore les concentrations en 25(OH)D de la mère et du nourrisson et peut jouer un rôle dans la résistance à l'insuline de la mère et la croissance du fœtus. Absence d'effet sur la césarienne, l'âge gestationnel et la longueur de la naissance et contrairement à la revue Cochrane, ils n'ont trouvé aucun effet sur la prééclampsie [260].

Malgré ces résultats peu concluants de la supplémentation, un grand nombre d'études observationnelles, suggèrent une relation entre un faible taux de vitamine D et le risque de diverses pathologies maternelles et fœtales. Leur prévention nécessiterait une supplémentation.

2.2 Recommandations concernant la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse

L'apport en vitamine D doit être optimal en particulier lors du dernier trimestre et en hiver surtout en janvier et février. Même si l'exposition au soleil occupe une place nécessaire, les conditions de vie, le mode vestimentaire, de climat, de latitude et de pollution atmosphérique variable d'un lieu à un autre, interdisent de compter sur la seule exposition aux UV solaire.

Dans la plupart des pays, la surveillance des niveaux sériques de 25(OH)D pendant la grossesse n'est pas effectuée ; cependant, il est recommandé que les femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de déficits en vitamine D soient contrôlées au début et à la mi-gestation.

L'hypovitaminose D est fréquente chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. La fréquence de l'hypovitaminose D est particulièrement élevée au Maroc où plus de 90% des femmes sont concernées. Néanmoins, cette situation n'est pas propre au Maroc. En effet, plus de 80% des Français sont également touchés, et au niveau mondial, on estime qu'un milliard de personnes sont déficitaires, il apparaît indispensable d'assurer aux femmes enceintes un statut normal en vitamine D [261].

La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse est actuellement systématique en France. La dose recommandée est une ampoule unique de 100 000 UI de vitamine D au cours du septième mois de grossesse ou de 1 000 UI par jour au cours du dernier trimestre de la grossesse[262]. L'IOM préconise une concentration de 25(OH)D >20 ng/ml (50 nmol) pendant la grossesse et une dose de vitamine D de 400-600 UI/j, ce qui correspond à l'absence de supplémentation vitaminique. Les recommandations établies par l'American Society of Endocrinology, recommandent une concentration en 25(OH)D >30 ng/ml (>75 nmoL) et une

supplémentation de 1500-2000 UI/jour pour les femmes enceintes. Un essai contrôlé randomisé mené aux États-Unis en 2011 a suggéré la nécessité d'un apport plus élevé en vitamine D pendant la grossesse. Elle a comparé l'administration de 400, 2 000 ou 4 000 UI de vitamine D3 à des femmes enceintes entre 12 et 16 semaines de grossesse jusqu'à l'accouchement. La supplémentation en vitamine D à raison de 4 000 UI par jour est plus efficace pour maintenir des taux plasmatiques suffisants de 25 (OH) D (> 32 ng/ml) qui est le taux nécessaire pour prévenir les complications osseux et non osseux chez les mères et leurs nouveau-nés, quelle que soit leur origine ethnique. Aucune augmentation du risque de toxicité n'a été trouvée à ce dosage. La limite supérieure de sécurité quotidienne pour la vitamine D a été fixée à 4000 UI par l'IOM et à 10 000 UI par l'Endocrine Society [263].

Au Maroc, compte tenu de la prévalence élevée de l'hypovitaminose D, et de l'absence de risque accru de toxicité, la Société Marocaine de Rhumatologie recommande de supplémenter systématiquement les femmes enceintes avec 25 000 UI de vitamine D3 par mois pendant les trois derniers mois de la grossesse, ou, avec une dose unique de 100 000 UI de vitamine D2 pendant le septième mois de la grossesse [261].

L'OMS ne recommande plus la supplémentation systématique en vitamine D pendant la grossesse depuis 2018, car elle considère que les données sont insuffisantes pour évaluer ses avantages et inconvénients directs.

D'autre part, les nourrissons qui sont exclusivement nourris au sein ont un risque élevé de carence en vitamine D. Le lait maternel contient une très faible concentration de vitamine D (environ 20-60 UI/l) qui représente environ 1,5-3% du taux plasmatique maternel. Ces nourrissons devraient recevoir une supplémentation en vitamine D jusqu'à l'adolescence. Une étude a montré que l'administration de 4000 UI par jour de vitamine D chez les femmes allaitantes déficientes pouvait prévenir les complications chez elles et leurs nourrissons, permet à court terme d'éviter le rachitisme infantile. Elle favorise également à long terme l'évolution de la croissance osseuse [264].

2.3 Modalités de supplémentation médicamenteuses en vitamine D :

En résumant les recommandations précédentes, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés :

- Supplémentation vitaminique D en plusieurs doses quotidiennes :

La supplémentation varie entre 400 à 2000 UI par jour selon la société savante, 400 UI (par le National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni), 600 UI (par L'IOM), 1500-2000 UI (par l'Endocrine Society) et 2000 UI (par la Société canadienne). Ou 1 000 UI par jour au cours du dernier trimestre de la grossesse selon les recommandations françaises.

Cette supplémentation permet de couvrir les besoins quotidiens de la mère et du fœtus sans risque d'hypervitaminose. Mais cette prise quotidienne peut devenir fastidieuse conduisant à l'abandon du traitement.

- Supplémentation vitaminique D en dose unique :

Des praticiens préfèrent prescrire une dose unique de vitamine D par voie orale le septième mois de la grossesse. Une dose unique de 100 000 UI au début du 7^e mois de grossesse est recommandé pour couvrir les besoins durant les 3 derniers mois de grossesse. L'observance étant difficile pendant 9 mois, il est d'usage de prescrire cette dose unique au début du 7^{ème} mois pour assurer la dose recommandée, mais cette pratique est susceptible de changer, étant donné le bénéfice potentiel de la supplémentation en début de grossesse.

- La supplémentation vitaminique D par mois :

On peut donner une supplémentation de 25 000 UI par mois durant les 3 derniers mois de la grossesse.

2.4 Innocuité de la supplémentation en vitamine D

La toxicité survient à des concentrations plasmatiques de 1,25-dihydroxyvitamine D supérieures à 150 ng/ml en présence d'apports élevés en calcium. Les principaux symptômes de l'intoxication à la vitamine D sont liés à l'hypercalcémie. Une anorexie, des nausées et des vomissements peuvent se développer et sont souvent suivis d'une polyurie, d'une polydipsie,

d'une asthénie, d'une nervosité, d'un prurit et enfin d'une insuffisance rénale. Une protéinurie, des cylindres urinaires, une urémie et des calcifications métastatiques (surtout dans les reins) peuvent apparaître [265].

Néanmoins, pour que la vitamine D devienne toxique chez l'adulte, il faudrait ingérer des doses supérieures de 1250 microgrammes (50 000 unités) /jour pendant plusieurs mois peut entraîner une intoxication. Ce qui est plusieurs fois supérieur aux apports recommandés chez la femme enceinte. Ainsi, la balance bénéfice/risque de la supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte reste largement favorable [265].

L'exposition au soleil ne permet pas d'atteindre des niveaux toxiques de vitamine D, car la synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet des UVB est limitée par la quantité de molécules de "pré" vitamine D présentes dans la peau, de sorte que la production cesse lorsque le "plafond" est atteint. D'autre part, il n'existe aucun risque d'intoxication à la vitamine D d'origine alimentaire, car très peu d'aliments contiennent de la vitamine D et la teneur en vitamine D de ces aliments est relativement faible.

3 Supplémentation en vitamine A chez la femme enceinte

Le véritable risque rencontré avec cette vitamine est celui d'un surdosage, car il peut être source de malformations fœtales. La supplémentation en cette vitamine liposoluble n'est, à priori, à envisager qu'en cas de carence avérée et est contre-indiquée pendant la grossesse. De même, la consommation de foie (organe de stockage de cette vitamine) en début de grossesse est à éviter. Il faut également se méfier des mélanges polyvitamines contenant de la vitamine A.

L'Organisation mondiale de la santé recommande la supplémentation systématique en vitamine A pendant la grossesse ou l'allaitement dans les régions où la carence en vitamine A est endémique pour prévenir la cécité nocturne et en plus de la supplémentation, l'OMS recommande d'autres stratégies, la fortification des aliments (redistribution des nutriments) à moyen terme, et la diversification alimentaire comme solution définitive à long terme [153].

En outre, La supplémentation en vitamine A au cours de la grossesse a été proposée pour diminuer la mortalité et la morbidité maternelles. Cinq essais ont été menés en, Indonésie, au Népal et au Malawi sur un total de 23 426 femmes enceintes. Toutefois, en raison d'un manque d'homogénéité dans ces essais (type de supplément utilisé, durée de la supplémentation et paramètres mesurés), les résultats de ces essais n'ont pas pu être combinés dans une méta-analyse. Parmi ces essais, celui mené dans la population népalaise indique un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine A (7000 équivalents rétinol par semaine) sur la réduction de la mortalité maternelle toutes causes confondues, et ce jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. Cependant, d'autres essais de supplémentation sont nécessaires pour conclure à l'intérêt d'une supplémentation en vitamine A durant la grossesse dans ces populations à risque de carence.

En résumé, la supplémentation en vitamine A est contre-indiquée chez les femmes enceintes en raison de son effet tératogène potentiel, sauf en cas de carence connue en vitamine A ou dans les régions où cette carence est endémique.

CHAPITRE 10 : SUPPLEMENTATION EN OLIGO-ELEMENTS

1 SUPPLEMENTATION EN FER CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1.1 Les bénéfices d'une supplémentation en fer pour la mère et le fœtus

Des études ont montré que la supplémentation en fer (20-100 mg/j) pendant la grossesse améliore le statut en fer de la mère pendant la grossesse et la période post-parentale, tant dans les pays industrialisés que dans les pays pauvres. Il a également été prouvé que la supplémentation en fer pendant la grossesse protège les nourrissons de l'anémie à la naissance et à l'âge de 3, 6 et 12 mois. Ces résultats et le fait qu'un grand nombre de femmes en âge de procréer sont carencées, ont incité plusieurs sociétés savantes occidentales (CDC américain, Danemark, Suède), ainsi que l'OMS, à recommander une supplémentation systématique avec des doses variant de 20 à 40 mg de fer par jour dès la première consultation ou à partir de 20 Semaines d'aménorrhée de grossesse [266].

Cependant, la question de savoir si la supplémentation en fer a un impact sur la croissance fœtale et le résultat fonctionnel n'est pas bien documentée. Dans les pays industrialisés, plusieurs études n'ont pas réussi à détecter de différences dans le poids corporel moyen et la prévalence de l'insuffisance pondérale à la naissance entre les enfants nés de femmes prenant des suppléments de fer pendant la grossesse et ceux nés de femmes ne prenant pas de suppléments. En 2009, une méta-analyse de la Cochrane Database a rassemblé 49 essais randomisés (23 200 patients) évaluant l'impact et la sécurité d'une supplémentation systématique en fer (avec ou sans AF) sur la santé des femmes enceintes et des nouveau-nés. Les critères étudiés étaient le plus souvent limités aux paramètres biologiques maternels. La supplémentation quotidienne en fer a amélioré significativement les taux moyens d'Hb avant et après l'accouchement, réduit le risque de carence martiale à terme (six essais, 30 vs 55%, RR 0,44 IC 95% 0,3-0,7), d'anémie à terme définie par une Hb inférieure à 11 g/dl (14 essais, 5 vs 15%, RR 0,27 IC 95% 0,2-0,4) et d'anémie ferriprive à terme (six essais, 5 vs 15%, RR 0,33 IC 95% 0,2-0,7) par rapport au placebo. Le risque de transfusion sanguine était également réduit pendant la grossesse (trois essais, 1,6 vs 2,7 %, RR 0,6 IC 95 % 0,4-0,9), et les taux moyens de ferritine sérique à trois et six mois de vie chez les enfants de mères

supplémentées étaient plus élevés. En revanche, les effets indésirables étaient plus fréquents avec la supplémentation qu'avec le placebo (huit essais, 25 contre 4 %, RR 3,9 IC 1,2-12,6). Cette méta-analyse n'a trouvé aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les risques maternels (anémie sévère à terme et post-partum, infections, pré-éclampsie, césariennes, hémorragie post-partum) et néonataux (poids de naissance inférieur à 2500 g, prématurité, mortalité périnatale, admissions en unité de soins intensifs). L'apport quotidien conjoint de fer et d'AF a réduit de manière significative les taux de bébés de faible poids de naissance (un essai, RR 0,88, IC 95 % 0,8-0,97), d'anémie à terme (trois essais, 8 vs 35 %, RR 0,27, IC 95 % 0,12-0,56), l'anémie sévère (Hb inférieure à 7 g/dl) au cours des deux derniers trimestres (quatre essais, RR 0,11 IC 95 % 0,01-0,83) et l'anémie modérée du post-partum (trois essais, 3 vs 13 %, RR 0,34 IC 95 % 0,17-0,69) [267].

La supplémentation systématique en fer permet de corriger les paramètres hématologiques maternels mesurés (réserves martiales, taux moyen d'Hb) et de diminuer la prévalence des anémies ferriprives à terme sans pour autant réduire les risques de complications maternelles et périnatales liées à l'anémie [266].

1.2 Les effets néfastes de la supplémentation en fer

L'administration de fer a longtemps été considérée comme inoffensive pour la santé de la mère et de l'enfant. Elle présente, en fait, des effets indésirables non négligeables. Les effets secondaires digestifs peuvent concerner jusqu'à 25 % des patientes recevant une supplémentation systématique et sont d'autant plus fréquents que la dose en fer administrée est élevée (supérieure à 60 mg par jour) [266]. Une étude randomisée danoise trouvait, cependant, des taux similaires de troubles digestifs lorsque la supplémentation était comprise entre 20 à 80 mg par jour [268].

Fer et stress oxydatif

Le traitement martial exposerait selon certains auteurs à des effets oxydatifs potentiels pouvant favoriser la survenue de maladies gravidiques telles que la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou le diabète gestationnel. En effet, le fer libre est un puissant pro-oxydant responsable de la production de radicaux libres favorisant l'apoptose cellulaire.

Physiologiquement, il n'existe pas de fer libre dans l'organisme mais uniquement lié à une protéine de transport dans le sang (transferrine) et à la ferritine dans les tissus. La grossesse elle-même se caractérise, elle-même, par un état pro-inflammatoire physiologique ayant pour origine un stress oxydatif placentaire (production mitochondriale de radicaux libres). En cas de prééclampsie, la libération excessive par le placenta ischémié de molécules vasoactives et proinflammatoires dont certains marqueurs du stress oxydatif (radicaux libres, lipides oxydés) induit une réaction inflammatoire systémique inappropriée et un dysfonctionnement généralisé de l'endothélium vasculaire. L'augmentation du risque de prééclampsie en cas de supplémentation (30 à 50 mg/jour) n'était, cependant, pas constatée dans deux essais (777 patientes non anémiées) colligés par la méta-analyse de la Cochrane Database [267]. Une étude randomisée chinoise (1164 femmes dont le taux d'Hb était compris entre 8 et 14 g/dl au début du second trimestre) n'observait pas non plus d'augmentation du taux de diabète gestationnel à 28 semaines d'aménorrhée en cas de supplémentation (60 mg par jour) par rapport au placebo [269]. Les risques de complications gravidiques liés à une majoration du stress oxydatif provoquée par une surcharge martiale ne sont donc pas démontrés actuellement. De plus, il existe des mécanismes physiologiques de régulation du métabolisme du fer, permettant une inhibition de l'absorption intestinale du fer alimentaire et du recyclage du fer héminique des macrophages en cas de surcharge martiale via une augmentation de l'expression de l'hormone peptidique hepcidine, celle-ci étant à l'inverse diminuée en cas de carence martiale [266]

Fer et « hémococoncentration »

Un taux d'Hb supérieur à 13 g/dl à terme est retrouvé chez plus de la moitié des femmes supplémentées en fer (dix essais, 54 vs 38 % en cas de placebo, RR 2,62 IC 95 % 1,2—5,7), d'autant plus fréquemment que l'administration a été débutée précocement (avant 20 semaines d'aménorrhée) et que la dose était élevée (supérieure à 60 mg par jour) [267]. Il n'existait pas de lien entre supplémentation martiale, taux d'Hb supérieur à 13 g/dl et survenue d'une maladie placentaire vasculaire. Or une hémococoncentration, ou plutôt une expansion du volume plasmatique inadéquate, engendrant une augmentation de la viscosité sanguine peut entraîner une altération de la perfusion utéroplacentaire et une dysfonction

endothéliale. Plusieurs études de cohorte ont observé qu'une élévation du taux d'Hb supérieure à 13 ou 14,5 g/dl au cours des deux derniers trimestres de la grossesse était associée à une augmentation significative des risques de prématurité, de maladie hypertensive gravidique et de retard de croissance intra-utérin [266]. Une étude randomisée iranienne incluant 727 femmes non anémiées (taux d'Hb supérieur à 13,2 g/dl) a comparé un groupe recevant 50 mg de fer par jour à partir du début du second trimestre à un groupe placebo. Dans le groupe supplémenté, il existait un excès significatif de faibles poids de naissance (15 vs 10 %, $p = 0,03$) et de maladies hypertensives gravidiques (2,7 vs 0,8 %, $p = 0,05$) [270]. Les risques de surcharge martiale sont faibles aux doses préconisées sauf en cas d'hémochromatose ou de cirrhose préexistantes, situations cependant rares pendant la grossesse. À l'inverse, une vigilance s'impose chez les femmes thalassémiques présentant une anémie microcytaire sans carence martiale (ferritine sérique normale) car la supplémentation est inutile, voire délétère. La supplémentation en fer est responsable d'effets secondaires fréquents mais surmontables. Il n'est actuellement pas prouvé qu'un traitement martial puisse contribuer à la majoration du stress oxydatif et à ses conséquences sur la grossesse. La supplémentation systématique entraîne fréquemment des taux d'Hb supérieurs à 13 g/dl en fin de grossesse. Alors qu'une hémococoncentration peut favoriser la naissance d'enfants de faible poids et la survenue de maladies hypertensives gravidiques, il n'est actuellement pas prouvé qu'il existe une relation entre ces risques et la supplémentation martiale [266].

1.3 Recommandations de la supplémentation en fer

Dans les pays développés, la supplémentation systématique ne semble pas être recommandée en l'absence de carence martiale avérée car il n'y a pas d'efficacité prouvée au niveau obstétrical ou maternel, alors qu'il existe un risque d'effets secondaires et d'hémococoncentration ; une supplémentation martiale ciblée et sélective est préférable à une supplémentation systématique et ils recommandent de dépister les femmes à risque de carence lors de la première visite de grossesse, idéalement avant la conception, puis de leur proposer un hémogramme associée à un dosage de la ferritine sérique. Le diagnostic d'anémie ferriprive débouche sur un traitement martial. La découverte de réserves en fer basses ou effondrées au premier trimestre associées à un taux d'Hb normal (carence martiale simple)

fait discuter d'une supplémentation en fer dont la dose peut être adaptée au taux sérique de la ferritine. Un taux supérieur à 70g/l correspond à un stock martial normal et ne doit pas faire l'objet d'apports supplémentaires. Des taux compris entre 30 et 70g/l (réserves basses inférieures à 500 mg) et inférieurs à 30 g/l (absence de réserves) amènent à proposer respectivement les doses de fer métal de 30 à 40 mg et 80 à 100 mg par jour [266].

Les recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF), écrites en 1997, concluaient qu'il n'y avait pas de justification à la supplémentation en fer systématique des femmes enceintes en dehors des cas avérés de carence martiale. En dépit du fait qu'un grand nombre de femmes enceintes françaises n'ont pas un apport en fer alimentaire suffisant, le CNGOF estimait que l'augmentation physiologique des capacités d'absorption du fer pendant la grossesse et la mise en place d'une politique d'éducation diététique et nutritionnelle devaient pouvoir satisfaire les besoins en fer de la femme enceinte en l'absence de carence martiale préalable. En 2004, les recommandations pour la pratique clinique de la Haute Autorité de Santé « comment mieux informer les femmes enceintes » stipulaient « qu'une alimentation saine, variée et équilibrée était recommandée durant la grossesse. En cas d'alimentation variée et équilibrée, aucun complément alimentaire multivitaminé n'était nécessaire. Il était inutile de proposer de façon systématique des compléments en fer aux femmes enceintes, ne profitant ni à la santé de la mère ni à celle du fœtus et pouvant avoir des effets indésirables pour la mère. Dès le début de la grossesse, le recueil d'information doit permettre de repérer les carences martiales et dès lors de proposer un hémogramme » [271].

Dans les pays en développement où la malnutrition et certaines maladies parasitaires qui provoquent l'anémie sont répandues, la prévalence de l'anémie est trop élevée et où la réalisation d'examen biologiques de dépistage est illusoire, la supplémentation systématique en fer est nécessaire. L'OMS recommande une supplémentation systématique à des doses variant de 30 à 60 mg de fer par jour chez les femmes enceintes.

Au Maroc, des études nationales ont montré que l'anémie ferriprive touche 45% des femmes enceintes et 31% des femmes en âge de procréer. Ces résultats ont conduit le ministère marocain de la Santé à introduire le fer dans l'alimentation quotidienne de la

population nationale, notamment dans la farine. Les recommandations nationales préconisent une supplémentation systématique en fer pendant la grossesse, dès la conception [272].

La décision de prescription doit inciter une certaine vigilance et faire appliquer le principe de précaution. Les doses minimales et suffisantes pour couvrir les besoins nutritionnels, doivent être privilégiées (20 à 40 mg par jour de fer métal) tandis que des doses plus importantes (60 à 80 mg par jour) doivent être réservées aux traitements visant à corriger une carence avérée (taux de ferritine sérique inférieur à 30 g/l) ou une anémie ferriprive. De plus, une supplémentation à des doses élevées de 60 à 80 mg par jour chez des femmes ayant un taux d'Hb normal ne préviendrait pas mieux l'anémie ferriprive que des doses plus faibles de 30 à 40 mg par jour [266].

1.4 Quels compléments en fer faut-il utiliser chez les femmes enceintes?

Comme indiqué précédemment, la carence en fer est le problème nutritionnel le plus courant dans le monde et les préparations orales à base de sel de fer ferreux (bivalent) sont les médicaments de choix recommandés par l'OMS pour le traitement du déficit en fer et l'anémie ferriprive, car elles présentent une meilleure absorption intestinale du fer que les préparations à base de sel de fer ferrique (trivalent). En outre, la tolérabilité des sels de fer oraux est cruciale dans le traitement de la carence en fer, car l'incidence élevée d'effets indésirables (en particulier d'effets gastro-intestinaux : coloration en noir des selles, diarrhée, constipation, douleur et distension abdominales) observée dans certaines études est associée à de faibles niveaux d'observance. D'un point de vue pratique, l'administration de fer par voie orale est le premier choix pour reconstituer les réserves de fer, car elle permet d'utiliser le mécanisme physiologique normal d'absorption gastro-intestinale. Les formules de fer varient dans leur composition (différents sels de fer) et l'état chimique du fer (fer ferreux ou ferrique), ainsi que dans leur forme galénique (formules à libération immédiate et à libération prolongée). Les formules de sels de fer ferrique ont une solubilité et une biodisponibilité médiocres (absorption environ 3 à 4 fois plus faible que celle du sulfate ferreux) et doivent être transformées en fer ferreux avant d'être absorbées, avec des implications négatives potentielles sur la variabilité pharmacocinétique interindividuelle, le taux de répondeurs et le nombre accru de prises. Les préparations de sels de fer ferreux présentent généralement une

bonne biodisponibilité de 10 à 15 %, en fonction du statut en fer de l'organisme. Par conséquent, les sels de fer ferreux sont plus largement utilisés et sont préférés aux préparations de sels de fer ferriques, certains auteurs suggérant de ne pas utiliser de suppléments ferriques. Parmi les préparations ferreuses orales, y compris le sulfate ferreux, le fumarate ferreux, le gluconate ferreux et le sulfate ferreux à libération prolongée, les préparations de sulfate ferreux restent un traitement standard établi pour le déficit en fer et l'anémie ferriprive en raison de leur efficacité élevée, de leur tolérance acceptable et de leur faible coût. Il existe deux formes de préparations orales de sulfate ferreux, les produits conventionnels à libération immédiate qui libèrent rapidement tout le fer dans l'estomac (et sont associés à une intolérance gastrique), et les produits à libération prolongée [273]. Une étude récente a évalué la pharmacocinétique sérique du fer chez 30 femmes non enceintes atteintes d'un déficit en fer après l'administration orale unique (160 mg) de sulfate de fer à libération prolongée (Tardyferon) [274]. Les taux de fer sériques sont restés élevés jusqu'à 12 heures après la prise du médicament. Le temps médian pour atteindre les concentrations maximales de fer sérique est survenu 4 h après l'administration. Entre 2 et 8 h après l'administration du médicament, les concentrations sériques moyennes de fer n'ont fluctué que de 20 %. L'étude a démontré que le Tardyferon délivrait une libération prolongée de fer conduisant à une absorption optimale du fer le long des principales zones d'absorption de l'intestin grêle (duodénum-jéjunum), diminuant ainsi l'incidence de l'intolérance gastro-intestinale [274]. L'administration orale de Tardyferon a entraîné une augmentation significativement plus importante des taux de fer sériques que le sulfate ferreux à libération immédiate [275]. Dans une étude randomisée portant sur 90 femmes enceintes atteintes d'une anémie ferriprive à 35-39 semaines de gestation, le Tardyferon a amélioré de manière significative les paramètres hématologiques par rapport aux personnes non traitées. De plus, parallèlement à l'amélioration des paramètres hématologiques, l'état de santé général et le bien-être étaient également supérieurs chez les bénéficiaires du Tardyferon, avec une très bonne tolérance [276].

Une récente revue systématique évaluant la sécurité des suppléments de fer oraux à partir des données de 111 études portant sur 10 695 patients a montré que Tardyferon présentait la plus faible incidence d'effets indésirables généraux (4,1 %) et gastro-intestinaux

(3,7 %). Parmi les différents suppléments de fer oraux qui ont été évalués, Tardyferon semble être la préparation de fer ferreux la mieux tolérée par rapport à d'autres suppléments tels que le proteinsuccinylate de fer (Ferplex).

La plus faible incidence d'effets indésirable observée avec Tardyferon peut être attribuée à sa formulation galénique : la matrice du comprimé est formée par un copolymère d'ammoniométhacrylate qui permet une libération progressive du fer par diffusion à travers les mailles de cette matrice, et empêche l'accumulation de grandes quantités de fer élémentaire dans l'estomac. Cet effet est renforcé par les propriétés protectrices du complexe polymérique, riche en sucres aminés qui protègent la muqueuse gastro-intestinale. Lorsqu'il est administré en même temps que le sulfate ferreux, la majeure partie du fer est libérée une fois qu'il a traversé le tractus gastrique [277].

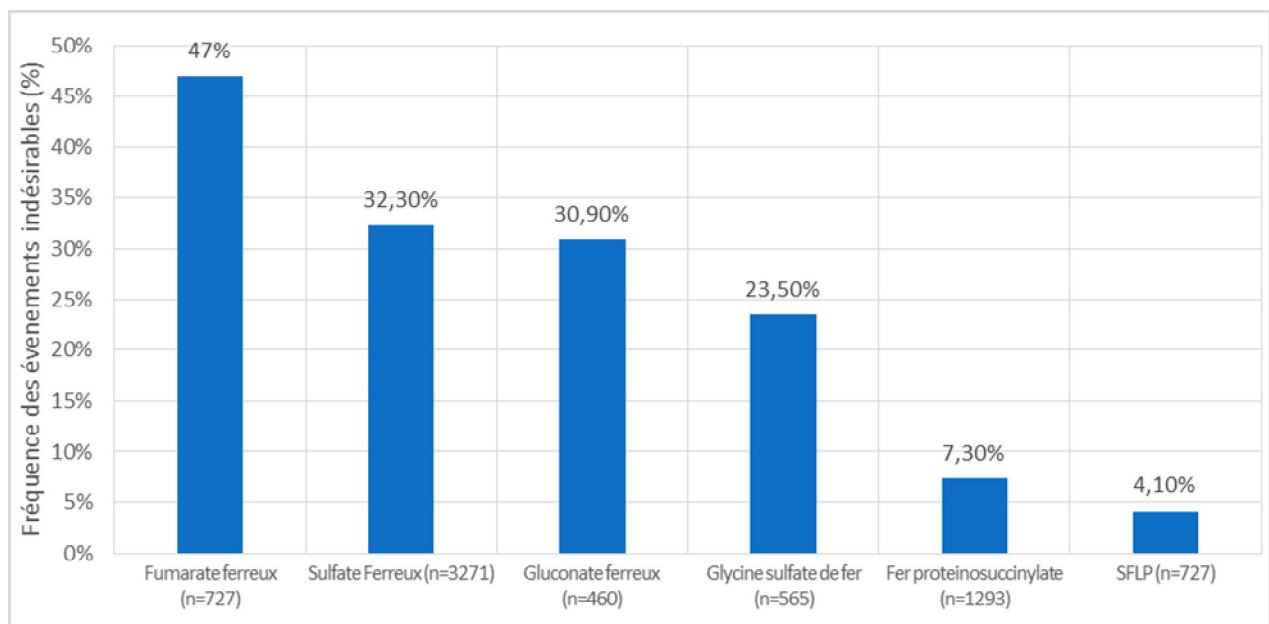


Figure 36: Fréquence des évènements indésirables généraux et signalés dans une étude systématique de la tolérance orale de fer ferreux

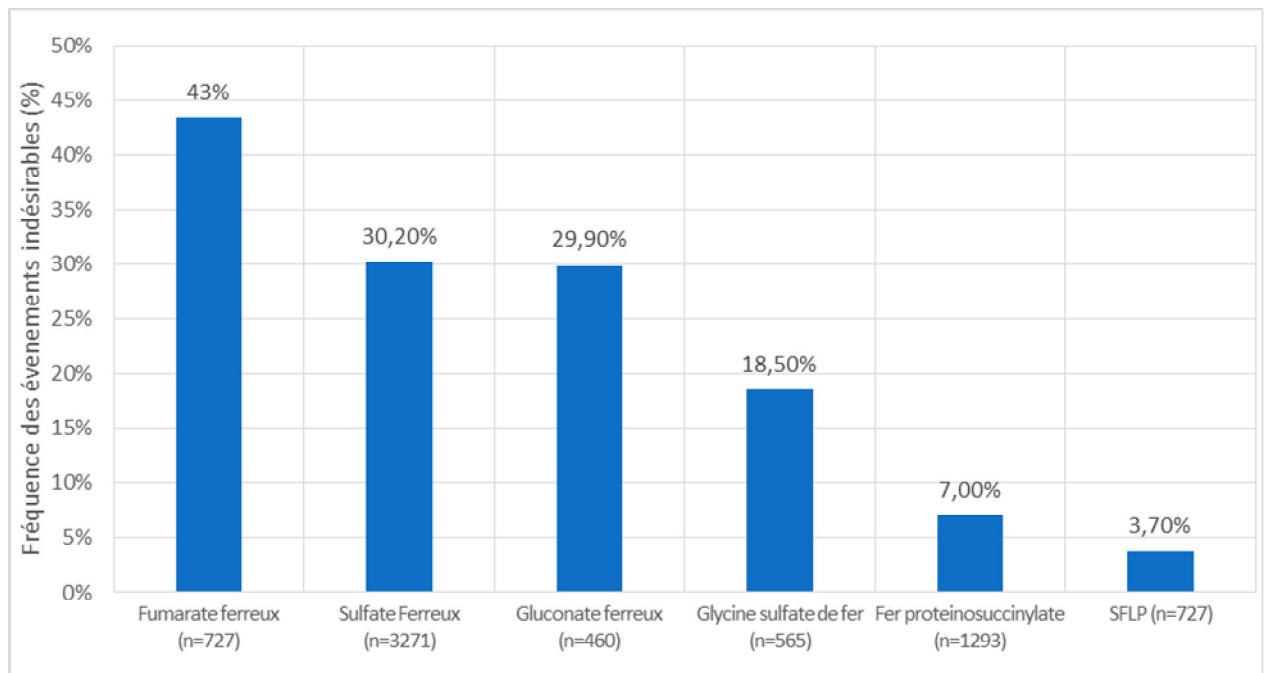


Figure 37: Evénements indésirables gastro-intestinaux rapportés dans une revue systématique de la tolérance des suppléments oraux de fer ferreux

2 SUPPLEMENTATION EN IODE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

2.1 Effets de la supplémentation en iode chez les femmes enceintes

Les besoins en iode augmentent considérablement pendant la grossesse et l'allaitement. Si les besoins ne sont pas couverts pendant ces périodes, la production d'hormones thyroïdiennes peut diminuer et être insuffisante pour les besoins de la mère, du fœtus et du nourrisson. La supplémentation en iode peut aider à couvrir les besoins accrus en iode pendant la grossesse et la période post-partum et à prévenir ou corriger la carence en iode et ses conséquences qu'on a vu précédemment telles que le goitre endémique, le crétinisme, les déficiences intellectuelles, le retard de croissance, l'hypothyroïdie néonatale.

Carence sévère en iode

La carence en iode est la cause principale du crétinisme endémique. L'étude qui a démontré que la supplémentation en iode en cas de carence sévère en iode diminue significativement le risque de crétinisme a été publiée en 1971. Des femmes de Papouasie-Nouvelle-Guinée présentant une carence sévère en iode, indépendamment de leur état de grossesse, ont reçu une supplémentation en iode. La progéniture du groupe traité ne présentait aucun signe de crétinisme, alors que 6 % des enfants nés de mères non traitées étaient atteints de crétinisme [278].

La supplémentation en iode dans les régions gravement carencées en iode réduisait également le risque de mortalité infantile, de fausse couche, de mortinatalité et d'accouchement prématuré. L'huile iodée administrée par voie intra musculaire aux femmes enceintes carencées en iode en Congo à environ 28 semaines de gestation a réduit la mortalité infantile. Chez les femmes gravement carencées en iode, le Taux de mortalité infantile chez les nourrissons de mères traitées et non traitées était de 113/1000 et 243/1000 naissances, respectivement, et chez les femmes présentant une carence en iode légère ou modérée, le taux de mortalité infantile avec et sans traitement était de 146/1000 et 204/1000 naissances, respectivement. En Algérie, les taux d'avortement, de mortinatalité et de prématurité étaient significativement plus faibles chez les femmes ayant reçu une huile iodée par voie orale 1 à 3 mois avant la conception ou pendant la grossesse que chez les femmes non traitées [279].

Une supplémentation en iode augmente le QI dans les régions où la carence en iode est grave. Une méta-analyse chinoise a démontré que les efforts de supplémentation ou d'enrichissement en iode peuvent augmenter le QI moyen de la population de 7 à 12 points dans les régions gravement carencées en iode [280]. Bougma et al. ont constaté que la carence en iode in utero ou dans la petite enfance est associée à une diminution de 7,4 points de QI chez les enfants de 5 ans. Ils ont également signalé une association positive entre l'initiation à la supplémentation en iode avant ou pendant la grossesse et le développement mental de l'enfant [281].

Carence en iode légère-moderée

La supplémentation en iode chez les mères présentant une carence légère à modérée peut améliorer les résultats neurologiques chez l'enfant surtout si la supplémentation est commencée au début de la gestation. Plusieurs études ont démontré cette amélioration [282–284].

Velasco et al ont supplémenté 133 femmes enceintes avec 300 µg d'iode par jour pendant le premier trimestre de la grossesse et ont examiné le développement psychologique de la progéniture à l'âge de 3-18 mois par rapport à la progéniture d'un groupe de 61 femmes témoins. Lors de la mise en place de la supplémentation, les groupes de traitement présentaient des CIU moyens adéquats de 153 µg/L et 213 µg/L chez les femmes ayant commencé à moins et plus de 10 semaines de gestation, respectivement, tous deux adéquats selon les critères de l'OMS. Cependant, au troisième trimestre, des différences significatives ont été observées dans les CIU des groupes traités et des groupes témoins. Les femmes traitées avaient un CIU moyen de 203 µg/L, tandis que la valeur moyenne du groupe témoin était de 87 µg/L, ce qui correspond à une carence en iode légère à modérée. L'évaluation psychomotrice à 3-18 mois était significativement plus élevée chez les enfants du groupe traité. Au sein de ce groupe, ils ont également constaté que les scores psychomoteurs étaient plus élevés chez les enfants des femmes dont la mesure de la T4 sérique est restée stable tout au long de la grossesse, par rapport à celles dont la T4 a diminué [282].

Berbel et al. Ont examiné les effets d'un supplément d'iode de 200 µg par jour chez des femmes enceintes espagnoles présentant une carence en iode légère à modérée. Les femmes ont été divisées en trois groupes, dont l'un a commencé la supplémentation en iode à 4-6 semaines de gestation, le second à 12-14 semaines, et le troisième uniquement pendant la période post-partum. Conformément aux études antérieures, les scores neurocognitifs étaient significativement plus élevés dans les groupes ayant reçu une supplémentation en iode pendant la grossesse, par rapport aux femmes n'ayant pas commencé avant le post-partum. Il est important de noter que les scores neurocognitifs étaient également significativement plus élevés dans le groupe qui a commencé la supplémentation en iode à 4-6 semaines d'âge gestationnel, pendant l'organogenèse, par rapport à ceux qui ont commencé la supplémentation à 12-14 semaines d'âge gestationnel [284].

Les effets de la supplémentation en iode chez les femmes enceintes souffrant d'une carence en iode modérée

La supplémentation en iode en cas de carence modérée peut prévenir l'augmentation du volume thyroïdienne chez la mère. Sept essais contrôlés randomisés européens de supplémentation en iode ont été réalisés à ce jour dans des zones de carence en iode légère à modérée (excrétion urinaire d'iode 36 -109µg/L) en Italie, en Espagne, au Danemark, en Belgique et en Allemagne. Ces études ont été réalisées en utilisant différentes doses et formulations de supplémentation en iode. Toutes ces études ont rapporté des augmentations significatives de l'CIU maternel chez les femmes supplémentées. Les résultats concernant la TSH maternelle varient, mais la plupart des études ont montré soit une TSH maternelle plus faible chez les femmes prenant des suppléments par rapport aux témoins, soit aucune altération de la TSH dans les deux groupes. L'une des études italiennes a comparé la TSH maternelle chez les femmes traitées avec différentes doses d'iode (50 vs 200 µg par jour) et n'a trouvé aucune différence. Trois essais contrôlés randomisés ont noté une augmentation du volume de la thyroïde chez les femmes non traitées, mais pas chez les femmes traitées[184].

2.2 Les recommandations

L'iodation universelle du sel est considérée comme la stratégie la plus efficace pour optimiser les apports en iode de la population. Cependant, dans de nombreuses régions du monde, y compris les États-Unis et une grande partie de l'Europe, cette stratégie n'a pas été adoptée. Même dans certaines régions où les programmes d'iodation du sel sont bien établis, les femmes enceintes, dont les besoins en iode sont plus élevés, peuvent avoir des apports en iode insuffisants. Par conséquent, de nombreuses sociétés médicales, dont l'American Thyroid Association, l'Endocrine Society, l'U.S. Teratology Society, l'American Academy of Pediatrics et l'European Thyroid Association recommandent actuellement la supplémentation en iode pour les femmes enceintes, allaitantes ou qui planifient une grossesse. Cette mesure est également recommandée par les gouvernements de certaines régions, comme la Nouvelle-Zélande et l'Australie. En 2010, le gouvernement australien a recommandé l'utilisation d'iode de potassium, (150 µg/jour) à toutes les femmes enceintes et allaitantes, après avoir reconnu que l'iodation obligatoire du pain n'avait pas permis de répondre aux besoins accrus en iode pendant la grossesse et l'allaitement [184,285].

Deux études en 2011 et 2012 montrent que seules les femmes qui ont pris des compléments contenant de l'iode pendant la grossesse et l'allaitement ont atteint des taux d'iode urinaire dans la fourchette de suffisance en iode [286,287].

L'OMS fait des recommandations pour la supplémentation en iode en fonction de la consommation de sel iodé des ménages. Pour les femmes enceintes et allaitantes des régions où la consommation de sel iodé par les ménages est inférieure à 90 % et où l'CIU médian est $<100 \mu\text{g/L}$, une supplémentation en iode est recommandée sous forme d'iodure de potassium, avec un objectif d'apport en iode de $250 \mu\text{g/jour}$. Alternativement, une dose annuelle de 400 mg de supplément d'huile iodée peut être envisagée dans les populations gravement déficientes en iode où la prise quotidienne de supplément est infaisable [184].

L'Institut de médecine des États-Unis recommande un apport en iode de $220 \mu\text{g/jour}$ pendant la grossesse et de $290 \mu\text{g/jour}$ pendant la lactation. En raison de la diminution progressive de l'excrétion urinaire d'iode observée dans la population adulte américaine et de l'importance de la carence en iode pendant la grossesse, l'American Thyroid Association a recommandé, dans ses directives de 2011, que toutes les femmes américaines enceintes, allaitantes ou planifiant une grossesse prennent des compléments alimentaires quotidiens fournissant $150 \mu\text{g/jour}$ d'iode. Plus récemment, l'Endocrine Society a recommandé que les préparations multivitaminées prénatales contiennent 100 à $200 \mu\text{g}$ d'iode par dose. Comme l'ont noté plusieurs auteurs, l'ajout de $150 \mu\text{g}$ d'iode est sans danger, même chez les femmes dont les dépôts d'iode dans la thyroïde sont suffisamment reconstitués, car des apports en iode aussi élevés que 500 ou $1100 \mu\text{g}$ par jour, les niveaux d'iode maximum tolérés, sont considérés comme sûrs pendant la grossesse, ce qui est bien supérieur aux doses recommandées [285].

La supplémentation systématique devrait être proposée et idéalement devrait être initiée au moins trois mois avant la conception afin de garantir des réserves d'iode intrathyroïdales maternelles adéquates avant la grossesse [184].

3 SUPPLEMENTATION EN MAGNESIUM CHEZ LA FEMME ENCEINTE :

Des nombreuses études ont suggéré que la supplémentation en Mg pendant la grossesse peut réduire le retard de croissance du fœtus et la pré-éclampsie, et d'augmenter le poids de naissance et il a été suggère que la supplémentation en Mg soulage les crampes des membres inférieurs chez la femme enceinte. Mais des études récentes non pas pu démontrer ces effets.

Une revue Cochrane en 2014 comprenant dix essais impliquant 9090 femmes et leurs bébés n'a pas pu montrer ces effets. Dans les 10 essais, les femmes ont été réparties de façon aléatoire entre un supplément oral de magnésium et un groupe témoin ; dans huit essais, un placebo a été utilisé, et dans deux essais, aucun traitement n'a été administré au groupe témoin. La revue a montré que la supplémentation orale en Mg, comparée à l'absence de Mg, n'est associée à aucune différence significative en matière de mortalité périnatale, l'insuffisance pondérale, ou la pré-éclampsie [288].

Un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a étudié l'effet de la supplémentation orale en citrate de Mg pour la prééclampsie chez les femmes enceintes brésiliennes à faible revenu. Le taux sérique de Mg a été mesuré avant la randomisation et les participants présentant une hypermagnésémie ont été exclus. Après la randomisation, les participants ont reçu une capsule de citrate de Mg (300 mg de citrate de Mg) ou une capsule placebo quotidienne, jusqu'à l'accouchement. 290 femmes ont été inscrites selon les critères d'inclusion 55/290 (18,9%) des femmes enceintes ont développé une prééclampsie ; 26/143 (18,1%) dans le groupe magnésium et 29/147 (19,7%) dans le groupe contrôle. La supplémentation orale en Mg n'a pas réduit l'incidence de la prééclampsie chez ces femmes enceintes à faible revenu [289].

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés sur l'effet de la supplémentation du Mg sur les crampes de membres inférieurs, incluant 4 essais comprenant 332 femmes enceintes. L'étude a conclu que la supplémentation orale en Mg n'est pas efficace dans le traitement des crampes aux jambes pendant la grossesse, la fréquence des crampes aux jambes après le traitement n'a pas diminué dans le groupe de traitement par rapport au groupe témoin [290].

Il semble que la supplémentation en magnésium ne prévient pas la prééclampsie. En revanche, l'utilisation de magnésium en cas de prééclampsie permet de prévenir l'éclampsie. Une méta-analyse Cochrane de six essais portant sur 11 444 femmes atteintes de prééclampsie a comparé la prescription de MgSO₄ à un placebo ou à l'absence de traitement. La prescription de MgSO₄ a été associée à une réduction du risque d'éclampsie dans les cas de prééclampsie sévère et modérée [291].

La carence en magnésium est rare et la nécessité d'une supplémentation systématique en magnésium chez la femme enceinte n'est pas démontrée, un régime alimentaire adéquat pouvant couvrir les besoins. Cependant, l'administration de magnésium constitue une procédure thérapeutique de choix en cas de pré-éclampsie pour prévenir l'éclampsie, avec un bon rapport bénéfice/risque, en raison de ses propriétés hémodynamiques médiées par l'inhibition des canaux calciques [292].

4 Supplémentation en zinc chez la femme enceinte :

Les études cliniques sur la grossesse et la supplémentation en Zn, y compris celles menées dans les pays à revenu faible et intermédiaire, n'ont pas réussi à documenter un effet bénéfique sur la santé maternelle et fœtale. Une revue Cochrane incluant 21 essais contrôlés randomisés impliquant 17 000 femmes et leurs bébés, a conclu qu'il y a une diminution de 14% de naissances prématurées en cas de supplémentation en Zn par apport au groupe placebo et qu'il n'existe aucune preuve convaincante que la supplémentation en Zn pendant la grossesse entraîne d'autres avantages utiles et importants comme le décès néonatal et le poids de naissance[293]

La supplémentation systématique en Zn n'est pas recommandée chez la femme enceinte, une alimentation équilibrée et diversifiée suffit à satisfaire les besoins. Enfin, la prescription de Zn n'est pas anodine car elle aurait un effet négatif sur les effets bénéfiques du fer puisqu'elle diminue l'absorption de ce dernier.



***Troisième partie:
role du pharmacien d'officine
dans le conseil***



La grossesse est une période très délicate qui exige une vigilance accrue de la part de tous les professionnels de santé qui accompagnent la femme enceinte. Le pharmacien est souvent le premier professionnel de santé que la femme enceinte rencontre, dès le test de grossesse avant le premier rendez-vous médical. L'intervention du pharmacien se poursuit tout au long de la grossesse grâce à sa connaissance des médicaments et des pathologies, bien sûr, mais aussi grâce aux conseils d'hygiène de vie qu'il peut prodiguer. Ainsi, le pharmacien occupe une position stratégique auprès des femmes enceintes et des femmes envisageant une grossesse, qu'il doit prendre très au sérieux. Le pharmacien doit expliquer aux femmes enceintes comment sera organisé leur suivi médical, les aider à vérifier leur statut vaccinal, leur donner des conseils en matière d'hygiène de vie et de diététique, et les informer que pendant la grossesse les besoins augmentent et qu'une alimentation variée et équilibrée est donc nécessaire pour prévenir de nombreuses complications qui peuvent survenir pendant la conception, la grossesse et l'allaitement comme la réduction de la croissance du fœtus et les risques de malformations congénitales ou de complications obstétricales.

Le pharmacien doit porter une attention particulière aux femmes à risque telles que les grossesses multiples, les grossesses rapprochées, les grossesses chez les mineures et les femmes en grande précarité chez lesquelles le risque de carences en micro et macronutriments est élevé et chez lesquelles une supplémentation est nécessaire.

1 Suivi médical de la grossesse

Au Maroc, la proportion de femmes ayant bénéficié de consultations prénatales en 2011 est de 77,1% selon une enquête nationale. Le suivi de la grossesse est strictement organisé. Consultations, examens obligatoires ou facultatifs, le pharmacien, très souvent consulté à ce sujet, doit pouvoir expliquer aux femmes enceintes l'importance du suivi médicale. Les consultations prénatales ont contribué à diminuer le taux de mortalité maternelle de 60% en 2009-2010 par rapport à 1990.

Examens et consultations

Pour prévenir les risques liés à la grossesse, le suivi est essentiel : sept examens prénataux sont prévus et trois échographies sont recommandées. Le suivi de la grossesse peut être effectué par un médecin généraliste, un gynécologue ou éventuellement par une sage-femme, en cabinet privé, à l'hôpital ou dans un centre de protection maternelle et infantile.

Avant la fin du troisième mois

Une consultation prénatale est nécessaire qui peut donner lieu à la réalisation d'examens complémentaires (groupe sanguin, rhésus, la glycémie, la sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose, du virus de l'immunodéficience humaine...) et une échographie pour déterminer le terme de la grossesse et le nombre d'embryons.

Du quatrième au neuvième mois : Une femme enceinte bénéficiera de trois consultations.

Une consultation au deuxième trimestre, qui se caractérise par un examen clinique complet et une échographie pour comprendre la morphologie du fœtus, et des tests (NFS, glycémie, recherche d'antigènes HBS) peuvent être effectués. La troisième consultation a lieu au huitième mois et la quatrième au neuvième mois et consiste principalement en : une échographie et une scano-pelvimétrie, si médicalement nécessaire.

2 Conseils concernant la supplémentation et hygiéno-diététiques à prodiguer à la femme enceinte ou en âge de procréer

Les conseils nutritionnels donnés aux femmes en âge de procréer ou aux femmes enceintes par les pharmaciens diffèrent peu de ceux donnés à la population générale. Toutefois, il existe quelques points spécifiques au projet de grossesse et à la femme enceinte, tels que la prévention des carences ou des déficiences en AF, en vitamine D, en fer et en iode, la limitation de certains risques pour la santé liés à divers aliments, la surveillance du poids de la patiente, l'abstention de la consommation d'alcool et de tabac, et l'adaptation de l'activité physique.

La surveillance du poids :

Une prise de poids contrôlée permet à la mère et à son bébé de minimiser les risques de complications pendant et après la grossesse comme l'apparition de l'hypertension artérielle, diabète gestationnel, ou encore le risque d'obésité maternelle à long terme. Concernant le fœtus les complications sont essentiellement gravidiques et concernent le risque de prématurité. Mais ce contrôle ne doit pas s'exercer car une prise de poids insuffisante peut

quant à elle exposer le fœtus à un retard de croissance in utero voir à une mort fœtale. Toute lipidophobie par exemple peut entraîner des déficits d'apports en acides gras essentiels (acides alpha-linoléniques et linoléiques) indispensables au développement cérébral du fœtus. Les lipides sont aussi impliqués comme vecteurs des vitamines liposolubles.

Une restriction trop importante en produits au goût sucré également censés faire grossir peut entraîner des frustrations inutiles, à un moment délicat psychologiquement et physiologiquement. Il ne s'agit pas de favoriser la consommation de ce type de produits mais il est licite de laisser la femme enceinte croquer quelques carrés de chocolat, consommer un peu de coulis de fruits rouges avec du fromage blanc... à la fin du repas de midi.

En début de grossesse, la prise de poids doit se limiter à 4-5 kg et en fin de grossesse celle-ci peut être plus conséquente avec un gain de 1 à 2 kg par mois.

La prise de poids "idéale", chez une femme de poids initialement normal, se situe entre 9 et 12 kg environ et correspond au pic minimal de mortalité fœtale et néonatale.

Tableau 33: Gain de poids recommandé au cours de la grossesse en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) à la conception

IMC (poids/taille ²) à la conception	Gain de poids (kg) durant la grossesse
< 19,8 kg/m ²	12.5 à 18
19,8 à 26 kg/m ²	11.5 à 16
26 à 29 kg/m ²	7 à 11.5
> 29 kg/m ²	6 à 10

Les conseils nutritionnels visent à limiter la prise de poids (idéalement 12 kg) et à éviter à la femme de commettre certaines erreurs néfastes pour le fœtus

- L'alimentation, variée et équilibrée, repose sur la consommation :
 - D'au moins cinq fruits et légumes par jour ;
 - De légumes secs au moins deux fois par semaine ;
 - De féculents à chaque repas ;
 - De poisson au moins deux fois par semaine (dont un poisson gras) ;

- De produits laitiers trois fois par jour en excluant le lait cru sous toutes ses formes;
- De matières grasses ajoutées, variées et végétales de préférence, en petites quantités ;
- D'eau à volonté.
- La femme enceinte doit réduire ses apports en :
 - Viande et privilégier la volaille ;
 - Produits gras, salés et sucrés.
- Les régimes restrictifs ou spécifiques, pourvoyeurs de carences, sont proscrits et la prise de compléments alimentaires doit toujours se faire sur avis médical.
- Les glucides constituent une source d'énergie pour la future maman et l'essentiel de l'alimentation du fœtus, mais il convient de privilégier les sucres complexes (féculents, céréales, pain, légumes secs).
- Il est important de continuer à pratiquer une activité physique adaptée à la grossesse, comme la marche (30 minutes environ par jour) ou la natation. L'activité physique permet d'éviter des complications comme le diabète gestationnel ou la pré-éclampsie, de plus elle permet à la future mère de conserver un meilleur équilibre psychologique et nutritionnel. Il faudra toutefois que la patiente se réfère à son gynécologue en cas de grossesse à risque.

Conseils à l'officine concernant la supplémentation

L'acide folique :

L'AF doit être pris 2 mois avant la grossesse jusqu'au troisième mois de la grossesse. Chez les femmes sans antécédents d'AFTN, la dose est de 0,4 mg/jour et chez les femmes ayant des antécédents d'AFTN ou prenant des médicaments anticomitiaux, la dose est de 5 mg/jour.

À la pharmacie, on doit nous assurer que les femmes enceintes prennent l'acide folique, on doit le recommander aux femmes en âge de procréer dès qu'elles arrêtent leur

contraception, il est préférable de leur expliquer, au moment de la délivrance de leur contraception, qu'elles doivent prendre de l'acide folique lorsqu'elles veulent envisager une grossesse, car la plupart des femmes en âge de procréer sont vues au moment de la délivrance de leur contraception à la pharmacie, mais pas lorsqu'elles l'arrêtent. Il faut leur expliquer l'intérêt de l'acide folique dans la prévention des malformations congénitales (AFTN, fentes orofaciales, malformations cardiovasculaires). Ainsi, le pharmacien peut aider à augmenter le taux de prévalence de la supplémentation préconceptionnelle de l'acide folique.

En plus de la supplémentation, on peut suggérer une alimentation riche en légumes verts et légumineuses. Consommer 100g de salades, des légumes verts ou lentilles et 100g de fruits rouges par jour permet déjà d'apporter 150 µg de vitamine B9.

Le pharmacien doit s'assurer que les femmes ayant des antécédents d'AFTN ou prenant des médicaments antiépileptiques prennent la dose recommandée d'acide folique 5 mg. Concernant les femmes qui présentent les facteurs de risque évoqués précédemment (consommation d'alcool, tabagisme actif, prise d'une contraception oestroprogestative, femme diabétique de type 1, femme possédant une mutation C677T MTHFR, femme obèse, prise d'antifoliques, maladies du tube digestif comme la maladie cœliaque) le pharmacien doit se concerter avec les différents professionnels de santé impliqués afin d'éventuellement faire un dosage des folates et évaluer avec précision la carence potentielle.

On peut donner un supplément contenant de l'acide folique, de la vitamine B6 et de la vitamine B12. Ces trois vitamines ont un effet synergique, en particulier chez les patients souffrant d'hyperhomocystéinémie ou de mutation MTHFR.

La vitamine D :

Le pharmacien peut recommander une supplémentation en vitamine D aux femmes enceintes, en particulier celles qui présentent un risque de carence, soit une dose unique de 100 000 UI au sixième ou septième mois de grossesse, soit une dose de 25 000 UI par mois durant le troisième trimestre de la grossesse. Il peut recommander à la femme enceinte de consommer des poissons gras (saumon, maquereau et sardines...) et s'exposer les bras et les jambes au soleil afin de favoriser la synthèse endogène de la vitamine D.

Le Pharmacien doit informer la patiente les facteurs qui influencent la synthèse de la vitamine D (l'écran solaire, vêtements...)

Vitamine A

La supplémentation en vitamine A est contre-indiquée en raison de son effet tératogène potentiel, le pharmacien doit s'assurer que la femme enceinte ne prend pas un complément ou un médicament contenant cette vitamine ou l'un de ses dérivés (isotrétinoïne...) et l'informer qu'elle ne doit pas prendre de complément sans avis médical.

Le fer

La supplémentation en fer chez la femmes enceinte est systématique au Maroc, le pharmacien devrait s'assurer qu'elle a eu une prescription en fer si ce n'est pas le cas il devrait l'inciter de faire une numération de formule sanguin avec dosage de fer sérique et ferritinémie et de voir son médecin afin de lui prescrire la dose adaptée à son statut.

En pharmacie, on peut conseiller à la femme enceinte de consommer chaque jour des légumineuses riches en fer (lentilles, haricot blanc, etc.) et une portion de viande bien cuite 2 à 3 fois par semaines pour couvrir l'augmentation des besoins.

Le pharmacien doit informer la femme enceinte des effets secondaires possibles (constipation, diarrhée, douleurs abdominales, nausées...) et des modalités de prise des médicaments à base de fer. Les médicaments à libération prolongée du fer ont moins d'effets secondaires que les autres formes.

L'absorption du fer est meilleure à jeun ou avec une prise conjointe de vitamine C (jus d'orange...) et diminué par le thé. La coloration noire des selles et sans gravité.

L'iode

La consommation d'aliments naturellement iodés ne suffit pas à satisfaire les besoins pendant la grossesse. Il semble souhaitable à beaucoup de proposer une supplémentation iodée systématique, l'augmentation de la consommation de sel iodé n'étant évidemment pas une solution réaliste dans une situation où la restriction sodée est recommandée. L'administration de compléments alimentaires adaptés à la grossesse apportant 100 à 200 µg d'iodure de potassium, permettrait de pallier les inconvénients d'une subcarence iodée

En pharmacie, on peut conseiller à la femme une alimentation riche en iode avec des poissons gras (0,2 à 0,5 mg/100 g) tous les deux jours des produits laitiers et d'utiliser le sel iodé. Il est possible d'interroger la femme sur son apport en iode et en l'absence de troubles thyroïdiens de lui proposer de discuter avec son médecin d'une supplémentation en iode, il existe quelques compléments alimentaires à base d'iode dont la dose ne dépasse pas 200 µg.

Le zinc et le magnésium

Il n'existe pas de données suffisantes et de bonne qualité sur l'effet bénéfique de la supplémentation systématique de ces deux éléments pendant la grossesse. Une alimentation diversifiée et équilibrée suffit de couvrir les besoins. Une supplémentation en magnésium peut être faite en cas de prééclampsie.

Les spécialités disponibles au Maroc qu'on peut recommander :

➤ **ACFOL**

Composition : acide folique 5 mg pour un comprimé

Posologie concernant la prévention des anomalies de la fermeture du tube neural du fœtus (spina bifida) chez les femmes planifiant une grossesse et connues pour être à risque

5 mg par jour. Le traitement doit commencer au moins 3 mois avant la conception et se poursuivre tout au long du 1er trimestre de grossesse.

Indication :

- Anémie macrocytaire par carence en acide folique
- Troubles chroniques de l'absorption intestinale (MC, MICI...)
- Carences d'apport : malnutrition, éthyliste
- Grossesse, en cas de carence prouvée. Chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida).



➤ **Yofolvit, Yodocefol**



Compositi

on : **Acide folique** 0.4 mg, **Iode** 0.2 mg, **Vitamine B12** 2 micro

Posologie : 1 comprimé par jour 3 mois avant la conception à poursuivre tout au long du 1er trimestre de grossesse.

Indication : Prévention des troubles liés à la carence en iode, acide folique et vitamine B12 chez la femme enceinte pendant le premier trimestre de grossesse et durant le mois précédant la conception comme prévention des anomalies du développement du système nerveux central du fœtus.

➤ **Tardyferon B9**

Composition : Fer 50mg (sous forme de sulfate ferreux 154, 53), Acide folique 0.35 mg

Indication : Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré. Ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques de AFTN car il ne contient pas la dose recommander de l'acide folique.



➤ Tardyferon et Ferplex

Les deux formes de fer les plus tolérables

- Tardyferon (comprimé à libération prolongé)

Composition : Fer 80 mg (Sous forme de sulfate ferreux 247,25 mg)

Posologie : Traitement curatif : Enfant à partir de 10 ans et adultes : 1 à 2 comprimés (équivalent à 80-160 mg de Fe 2+) par jour.

Traitement préventif : Femme enceinte : 1 comprimé (équivalent à 80 mg de Fe 2+) par jour ou tous les 2 jours pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).



Ferplex

Composition : Fer 40 mg (sous forme de fer protéinsuccinylate 800 mg)

Posologie : Avant 5 ans : 1 cuillère à café 2 fois par jour, après les repas.

Après 5 ans : 2 cuillères à café 2 fois par jour, après les repas

Indication : Tardyferon et Ferplex sont indiqués chez les adultes et les enfants
Traitement curatif de l'anémie par carence martiale.



- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.

➤ **D-CURE 25 000 UI et D-CURE FORTE 100 000 UI**



Composition : Cholécalférol (vitamine D)


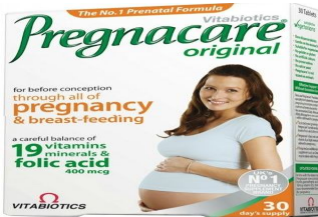

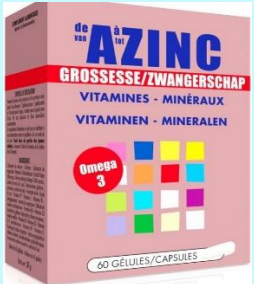
Chez la femme enceinte on peut donner D-CURE (25 000 UI) par mois pendant les trois derniers mois de grossesse ou D-CURE FORTE (100 000 UI) au septième mois de grossesse.

Compléments Multivitamines et Multiminéraux

L'utilisation des compléments multi-nutriments pendant la grossesse n'est pas nécessaire car la plupart des micronutriments qu'ils contiennent peuvent être fournis par le régime alimentaire et il existe des interactions entre les micronutriments, par exemple, un excès de cuivre ou de Zn peut diminuer l'absorption du fer. Cependant, s'ils sont utilisés, il est important de s'assurer et de choisir le supplément qui contient la dose recommandée d'acide folique 0,4mg par comprimé.

Le Tableau ci-dessous présente les différents produits multivitaminés disponibles sur le marché et pouvant être utilisés pendant la grossesse. Pour chacun d'entre eux, ils doivent être commencés dès le désir d'avoir un enfant, pendant la période périconceptionnelle, afin d'apporter le dosage d'AF recommandé.

Tableau 34: Les produits multivitaminés disponibles au Maroc

Nom du produit	Posologie et dosage de l'acide folique
<p><u>GESTARELLE G</u></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre 1 capsule par jour avec un grand verre d'eau au milieu du déjeuner dès le désir d'enfant, pendant toute la grossesse et l'allaitement. ✓ 1 comprimé contient 0.2 mg d'acide folique
<p><u>PREGNACARE</u></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prendre un comprimé par jour avec votre repas principal. ✓ 1 comprimé contient 0,2 mg d'acide folique
<p><u>MATERVIT(Jour et Nuit)</u></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Formule Jour : 1 comprimé blanc le matin. Formule Nuit : 1 comprimé bleu le soir. ✓ Comprimé bleu contient 0.4 mg
<p><u>Iéro natalience</u></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 capsule par jour pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement ✓ 1 capsule contient 0.4 mg
<p><u>AZINC GROSSESSE</u></p> 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 capsule par jour pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement ✓ 1 capsule contient 0.4 mg

Tous ces compléments ne peuvent pas remplacer la supplémentation systématique de la vitamine D ou le fer qui sont recommandés pendant la grossesse car leur concentration sont faibles dans ces compléments.

Il est déconseillé aux femmes d'utiliser ces compléments sans surveillance médicale car ils peuvent contenir des vitamines ou des oligo-éléments dont la consommation en grande quantité est contre-indiquée, s'ils sont ajoutés à la prescription de son médecin. Par exemple, un excès d'iode peut entraîner des complications thyroïdiennes, un excès de calcium avec une supplémentation en vitamine D peut augmenter la toxicité de cette dernière.



Conclusion



La grossesse est une période vulnérable où la santé de la mère et le bien-être de l'enfant sont en danger. Les causes principales de beaucoup de résultats défavorables de grossesse particulièrement dans les pays en voie de développement inclut le statut alimentaire faible de la mère, en plus de l'épuisement des réserves maternelles accentué en cas de grossesse multiples et rapprochées.

L'enjeu de la nutrition chez la femme enceinte est aussi bien important durant la grossesse que les semaines qui précèdent la gestation. Ceci constitue un impact sur le développement et la croissance de fœtus. Egaleme nt, des données récentes ont permis d'établir que la nutrition maternelle pouvait jouer un rôle important sur la santé du futur adulte comme, par exemple, un apport adéquat en iode peut augmenter le quotient intellectuel, et un statut normal en vitamine D réduit le risque de TSA chez le futur adulte.

D'une manière générale, seule une alimentation équilibrée et diversifiée peut assurer un apport suffisant en nutriments, mais malheureusement, que ce soit dans les pays en développement ou dans les pays industrialisés, l'alimentation actuelle ne répond pas à tous ces besoins. Ceci est donc responsable de l'apparition de carences dont les conséquences sont dramatiques tant pour la mère que pour son enfant.

En ce qui concerne l'acide folique, c'est la seule vitamine pour laquelle il existe un consensus sur son dosage, sa posologie et sa durée d'administration pendant la grossesse et toutes les autorités sanitaires y compris le ministère de santé marocain et les sociétés savantes la recommandent. Même certains pays comme la Chine le distribuent gratuitement aux femmes qui envisagent une grossesse et pour ces raisons nous avons mené une enquête auprès de l'équipe officinale pour évaluer leurs connaissances sur cette vitamine et nous avons constaté que peu de pharmaciens la recommandent aux femmes en âge de procréer qui envisagent une grossesse. L'acide folique peut prévenir les anomalies du tube neural, les malformations cardiovasculaires et les fentes orofaciales. Le pharmacien peut donc jouer un rôle essentiel en donnant les conseils nécessaires à la prévention de ces anomalies invalidantes. Les femmes ayant des antécédents d'AFTN ou sous traitement antiépileptique doivent recevoir une supplémentation en AF à dose pharmacologique de 5 mg en préconceptionnel et pendant la grossesse.

Pour la carence en vitamine D, elle peut entraîner l'hypocalcémie néonatale, le rachitisme et l'ostéomalacie et d'autres complications. La carence en vitamine D chez les femmes en âge de procréer est fréquente, une supplémentation est systématique pendant la grossesse soit une dose unique de 100 000UI au 7-ème mois de grossesse ou 25 000 UI par mois pendant les trois derniers mois.

En ce qui concerne la vitamine A, elle présente plusieurs caractéristiques dont on retient surtout sa participation dans la normalité et le maintien de la grossesse pendant le dernier trimestre à un moment où les organes fœtaux subissent la prolifération cellulaire. Par conséquent la carence en vitamine A ne doit pas se produire au cours de la grossesse mais la supplémentation est contre indiquée sauf en cas de carence avérée. Le taux normal de la vitamine A doit être assuré par l'alimentation.

La carence en iode est responsable de retard mental ou de retard de développement psychomoteur de l'enfant, d'avortement spontané Mais heureusement la plus facile à prévenir, des recommandations préconise une supplémentation de 100 à 200 µg/ jour en iode au cours de la grossesse.

Dans les pays où les apports alimentaires sont insuffisants pour couvrir les besoins des femmes enceintes, la supplémentation en iode doit être systématique ou la dose d'iode ajouté au sel doit être ajustée de manière à obtenir une consommation d'environ 150 µg d'iode par jour.

Concernant le fer, les besoins sont considérablement élevés pendant la grossesse, une supplémentation systématique est recommandée au Maroc chez toutes les femmes enceintes en raison de la prévalence élevée de la carence surtout chez les femmes en âge de procréer. La supplémentation doit être initiée dès le début de la grossesse et la dose doit être modulée en fonction du risque de carence.

Quant au Zn qui est un oligoélément essentiel jouant un rôle important dans la croissance et le développement, et qui participe à la synthèse protéique et au métabolisme des acides nucléique, il est ainsi considéré comme un important facteur de développement et de la croissance fœtale. De ce fait les besoins en Zn sont accrus pendant la grossesse et les risques de déficits biologiques sont fréquents. Pour le moment la supplémentation systématique en Zn n'est pas recommandée, une alimentation équilibrée permet de couvrir les besoins.

Enfin, les femmes présentant des signes d'hypomagnésémie doivent recevoir une supplémentation en magnésium en période préconceptionnelle et pendant la grossesse ; une supplémentation systématique n'est pas recommandée. Le magnésium reste le traitement de choix de la prééclampsie.

Et pour conclure, il est indispensable que le personnel médical, y compris le pharmacien du fait de sa position stratégique auprès des patients, soit vigilant aux carences en vitamines et oligo-éléments

De ce fait, un interrogatoire précis et comportant différents détails sur le régime alimentaire de la future mère doit être fait, grâce auquel nous pourrions diagnostiquer les carences existantes et orienter le schéma thérapeutique de la supplémentation en vitamines et oligoéléments.



Résumés



Résumé

Titre: LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE ET OLIGO-ELEMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE ET LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL

Auteur: El hacen Mohamed lemine MOUSTAPHA

Rapporteur: Professeur Saida TELLAL

Mots clés: Grossesse, Supplémentation, Vitamines, Oligo-éléments, pharmacien d'officine.

Pendant la grossesse, les besoins maternels augmentent inévitablement. Or, l'alimentation actuelle, notamment dans les pays sous-développés, ne couvre pas toujours tous les besoins, ce qui nécessite une supplémentation systématique de certains éléments pendant la grossesse.

Certaines carences peuvent avoir des conséquences graves pour le fœtus et la mère, la carence en acide folique est responsable d'anomalies de fermeture du tube neural, augmente le risque de certaines malformations cardiovasculaires et de fentes orofaciales. La carence en vitamine D est à l'origine de l'hypocalcémie néonatale, du rachitisme. Certaines études ont montré qu'elle pouvait augmenter le risque d'autisme et de diabète de type 1. Une carence sévère en iode peut provoquer une hypothyroïdie maternelle et/ou fœtale, et même une carence légère en iode pendant la grossesse peut être associée à des troubles du développement neuro-intellectuel de l'enfant. Une supplémentation systématique en acide folique, vitamine D et fer est recommandée par les autorités sanitaires des pays sous-développés. Certaines sociétés savantes recommandent une supplémentation systématique de 150 microgrammes d'iode et conseillent d'associer les vitamines B12 et B6 à l'acide folique afin de potentialiser l'action de ce dernier. En dehors de ces éléments, il semble qu'il n'y ait pas d'arguments pour prescrire une supplémentation systématique d'autres éléments tels que le magnésium, le zinc.

Les pharmaciens peuvent jouer un rôle important dans la planification préconceptionnelle pour aider les femmes à se préparer à une grossesse saine en veillant à ce qu'elles prennent les suppléments nécessaires, notamment l'acide folique, qui est le seul moyen dont nous disposons pour prévenir certaines malformations congénitales invalidantes et parfois mortelles.

Summary

Title: VITAMIN AND TRACE ELEMENT SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY AND THE ROLE OF THE PHARMACIST IN COUNSELLING

Author: El Hacem Mohamed Iemine MOUSTAPHA

Rapporteur: Professor Saida TELLAL

Key words: Pregnancy, Supplementation, Vitamin, Trace element, Pharmacist

During pregnancy, maternal needs inevitably increase. However, the current diet, especially in underdeveloped countries, does not cover all the needs, which requires systematic supplementation of certain elements during pregnancy.

Some deficiencies can have serious consequences for the fetus and the mother, folic acid deficiency is responsible for neural tube defects, increases the risk of certain cardiovascular malformations and orofacial clefts. Vitamin D deficiency is the cause of neonatal hypocalcemia, rickets, and some studies have shown that it can increase the risk of autism and type 1 diabetes. Severe iodine deficiency can cause maternal and/or fetal hypothyroidism, and even mild iodine deficiency during pregnancy can be associated with neuro-intellectual developmental disorders in the child. Systematic supplementation with folic acid, vitamin D and iron is recommended by health authorities in underdeveloped countries. Some learned societies recommend a systematic supplementation of 150 micrograms of iodine and advise to combine vitamins B12 and B6 with folic acid in order to potentiate the action of the latter. Apart from these elements, there seems to be no argument for prescribing systematic supplementation of other elements such as magnesium and zinc.

Pharmacists can play an important role in preconception planning to help women prepare for a healthy pregnancy by ensuring they take the necessary supplements, including folic acid, which is the only way we have to prevent certain disabling and sometimes fatal birth defects.

ملخص

العنوان: مكملات الفيتامينات والمغذيات الدقيقة أثناء الحمل ودور الصيدلي في تقديم المشورة

المؤلف: الحسن محمد الأمين مصطفى

المشرفة: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الأساسية: الحمل، مكملات، فيتامينات، المغذيات الدقيقة، الصيدلي

أثناء الحمل، تزداد احتياجات الأم حتماً. ومع ذلك، فإن النظام الغذائي الحالي، وخاصة في البلدان الأقل نمواً، لا يغطي جميع الاحتياجات، الأمر الذي يتطلب مكملات منتظمة لبعض العناصر أثناء الحمل.

يمكن أن يكون لبعض نقص المغذيات عواقب وخيمة على الجنين والأم. يعد نقص حمض الفوليك مسؤولاً عن تشوهات إغلاق الأنبوب العصبي، ويزيد من خطر حدوث بعض التشوهات القلبية الوعائية والشقوق الفموية في الوجه. نقص فيتامين (د) هو سبب نقص كالسيوم الدم عند الأطفال حديثي الولادة والكساح. أظهرت بعض الدراسات أنه قد يزيد من خطر الإصابة بالتوحد ومرض السكري من النوع 1. يمكن أن يتسبب نقص اليود الحاد في قصور الغدة الدرقية لدى الأم و / أو الجنين، وحتى نقص اليود الخفيف أثناء الحمل قد يترافق مع اضطرابات النمو العصبي الفكري للطفل.

يمكن للصيادلة أن يلعبوا دوراً مهماً في التخطيط لما قبل الحمل لمساعدة النساء على الاستعداد لحمل صحي من خلال ضمان تناولهن للمكملات الضرورية، بما في ذلك حمض الفوليك، وهي الطريقة الوحيدة لدينا لمنع بعض التشوهات الخلقية المنهكة والمميتة في بعض الأحيان.



Annexe



Questionnaire

1. Quel est votre statut au sein de la pharmacie ?

- Pharmacien aide pharmacien étudiant en pharmacie

2. Quelles sont les limites de prescription pour l'acide folique ? :

- Dès le désir de grossesse (8 semaines avant la conception minimum) jusqu'à 12 semaines après la conception
- Dès le désir de grossesse jusqu'à la fin de celle-ci
- Dès le début de la grossesse jusqu'à 4 semaines après la conception
- Dès le début de la grossesse jusqu'à la fin de celle-ci

3. Conseillez-vous systématiquement de l'acide folique aux femmes évoquant un désir de grossesse au comptoir ou achetant un test de grossesse ?

- Oui Non

4. Combien de compléments alimentaires contenant de l'acide folique pouvez-vous citer ?

- 1
- 2
- 3
- Plus de 3

5. Les situations à risque de carence sont :

- Les femmes atteintes de diabète de type 1
- Les femmes atteintes de diabète de type 2
- Les femmes atteintes de maladie coéliquue ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Les femmes en surpoids ou obèses
- Les femmes alcooliques
- Les femmes ayant des troubles du comportement alimentaire

6. Les traitements à risque de carence sont :

- Les femmes épileptiques
- Les femmes sous oestroprogestatifs
- Les femmes sous progestatifs
- Les femmes sous antifoliques

7. Quelle est la dose d'acide folique que doit prendre une femme ayant des antécédents d'anomalies du tube neural ?

- 400 microgrammes
- 1 mg
- 5mg
- 800 microgrammes

8. Les manifestations possibles de la carence chez la femme en âge de procréer ou enceinte sont :

- Une anémie macrocytaire carentielle
- Une diarrhée
- Une constipation
- Des pétéchies sur le tronc

9. Les pathologies fœtales pouvant être consécutives à une carence en folates sont :

- Le Spina bifida
- L'encéphalocèle
- Une ectrodactylie
- L'anencéphalie
- Le craniorachisis
- La phocomélie



Bibliographie



- [1] Schlienger J-L. Nutrition clinique pratique: Chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée. Elsevier Health Sciences; 2018. 393 p.
- [2] Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 20 févr 2019;11[2]:443.
- [3] Ayoubi J-M, Hirt R, Badiou W, Hininger-Favier I, Favier M, Zraik-Ayoubi F, et al. Nutrition et femme enceinte. *EMC - Obstétrique*. janv 2012;7[1]:1-13.
- [4] Chapitre 5 - Besoins nutritionnels particuliers – grossesse. :7.
- [5] de Seymour JV, Beck KL, Conlon CA. Nutrition in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 1 août 2019;29[8]:219-24.
- [6] Mandil A, Amine A. LE TAGINE MAROCAIN UN DÉLICE ...MAIS DANGER POUR LA SANTÉ!!! Les technologies de laboratoire [Internet]. 2009 [cité 16 oct 2021];4[15]. Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/technolab/article/view/366>
- [7] Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4[2]:52-9.
- [8] Sobczyńska-Malefora A. Methods for assessment of folate (Vitamin B9). In: *Laboratory Assessment of Vitamin Status* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 2 juin 2021]. p. 219-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128130506000115>
- [9] Ebara S. Nutritional role of folate: Nutritional role of folate. *Congenital Anomalies*. sept 2017;57[5]:138-41.
- [10] Naderi N, House JD. Recent Developments in Folate Nutrition. In: *Advances in Food and Nutrition Research* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 2 juin 2021]. p. 195-213. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043452617300505>
- [11] Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. mai 2014;44[5]:480-8.
- [12] Vidmar M, Grželj J, Mlinarič-Raščan I, Geršak K, Dolenc MS. Medicines associated with folate–homocysteine–methionine pathway disruption. *Arch Toxicol*. févr 2019;93[2]:227-51.
- [13] Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate: Comparison of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*. août 2010;49[8]:535-48.

- [14] Shane B. Folate and Vitamin B12 Metabolism: Overview and Interaction with Riboflavin, Vitamin B 6 , and Polymorphisms. *Food Nutr Bull.* juin 2008;29[2_suppl1]:S5-16.
- [15] Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* mai 2001;85[S2]:S115-24.
- [16] Higgins JR, Quinlivan EP, McPartlin J, Scott JM, Weir DG, Darling MRN. The relationship between increased folate catabolism and the increased requirement for folate in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2000;107[9]:1149-54.
- [17] Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J Health Res Rev.* 2014;1[1]:5.
- [18] Shane B. Folate and Vitamin B 12 Metabolism: Overview and Interaction with Riboflavin, Vitamin B 6 , and Polymorphisms. *Food Nutr Bull.* juin 2008;29[2_suppl1]:S5-16.
- [19] Imbard A, Benoist J-F, Blom H. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *IJERPH.* 17 sept 2013;10[9]:4352-89.
- [20] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease1-3. 2018;8.
- [21] Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* sept 2008;49[3]:267-82.
- [22] Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chemico-Biological Interactions.* sept 2018;293:70-6.
- [23] Lucock M. Folic Acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes. *Molecular Genetics and Metabolism.* sept 2000;71[1-2]:121-38.
- [24] Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status: SNPs and folate. *Congenital Anomalies.* sept 2017;57[5]:142-9.
- [25] Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>
- [26] Liew S-C, Liew S-C. Folic acid and diseases - supplement it or not? *Revista da Associação Médica Brasileira.* févr 2016;62[1]:90-100.

- [27] Quelle est la recommandation du Dispensaire concernant la consommation de foie durant la grossesse ? • Dispensaire Diététique de Montréal [Internet]. Dispensaire diététique de Montréal. 2015 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.dispensaire.ca/articles/foie-vitamine-a-fer-grossesse/>
- [28] Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/56700/vitamine-b9-ou-folates-totaux-\(µg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/56700/vitamine-b9-ou-folates-totaux-(µg-100-g))
- [29] Folate Deficiency [Internet]. Healthline. 2014 [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/folate-deficiency>
- [30] Allen LH. Causes of Vitamin B 12 and Folate Deficiency. *Food Nutr Bull.* juin 2008;29[2_suppl1]:S20-34.
- [31] Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? *Rev chil pediatr.* avr 2017;88[2]:199-206.
- [32] Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of Folate and Vitamin B12 Deficiencies During Pregnancy on Fetal, Infant, and Child Development. *Food Nutr Bull.* juin 2008;29[2_suppl1]:S101-11.
- [33] Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. *Bioscience Reports* [Internet]. 22 nov 2019 [cité 14 mai 2021];39[BSR20190867]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1042/BSR20190867>
- [34] Zittoun J. Anémies macrocytaires carencielles. :11.
- [35] Khan KM, Jialal I. Folic Acid Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>
- [36] Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias. *Medical Clinics of North America.* mars 2017;101[2]:297-317.
- [37] Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *Drazen JM, éditeur. N Engl J Med.* 22 oct 2015;373[17]:1649-58.
- [38] Kondo A, Matsuo T, Morota N, Kondo AS, Okai I, Fukuda H. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures: Prevention of neural tube defects. *Congenital Anomalies.* sept 2017;57[5]:150-6.

- [39] Shere M, Bapat P, Nickel C, Kapur B, Koren G. Association Between Use of Oral Contraceptives and Folate Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. mai 2015;37[5]:430-8.
- [40] Wakeman MP. A Review of the Effects of Oral Contraceptives on Nutrient Status, with Especial Consideration to Folate in UK. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 11 juill 2019;1-17.
- [41] Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-analysis. *Indian J Clin Biochem*. oct 2017;32[4]:399-410.
- [42] Liew S-C, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European Journal of Medical Genetics*. janv 2015;58[1]:1-10.
- [43] Bennouar N, Allami A, Azeddoug H, Bendris A, Laraqui A, El Jaffali A, et al. Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Homocysteine Are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Moroccan Population. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2007;2007:1-9.
- [44] Cylwik B, Chrostek L. Chapter 13 - Interactions Between Alcohol and Folate. In: Patel VB, éditeur. *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [cité 21 mai 2021]. p. 157-69. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007730000136>
- [45] Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. févr 2012;26[1]:3-24.
- [46] Campbell BA. Megaloblastic anemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. sept 1995;38[3]:455-62.
- [47] Andrès E, Serraj K. Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé. *EMC - Hématologie*. janv 2011;6[4]:1-11.
- [48] George L. Plasma Folate Levels and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA*. 16 oct 2002;288[15]:1867.
- [49] STEEGERS-THEUNISSEN RPM, BOERS GHJ, BLOM HJ, TRIJBELS FJM, ESKES TKAB. Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet (Br ed)*. 1992;339[8801]:1122-3.

- [50] Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss *†*Supported by grant number 28.1006.1 from Praeventiefonds, The Hague, The Netherlands.†Presented at the 40th Annual Meeting of Society for Gynecologic Investigation, Toronto, Canada, March 31 to April 3, 1993. *Fertility and Sterility*. 1 nov 1993;60[5]:820-5.
- [51] Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar MG. Revisiting the Role of First Trimester Homocysteine as an Index of Maternal and Fetal Outcome. *Journal of Pregnancy*. 5 mai 2014;2014:e123024.
- [52] Nasiri M, Shirazi AA, Sadeghi O, Bag M, Bidakhavidi H. The Relationship between Homocysteine Levels and Spontaneous Abortion in Iranian Women with Migraine. :3.
- [53] Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mai 2000;71[5]:1295S-1303S.
- [54] Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, Thorp JM, Herring A. Second trimester folate status and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 déc 2004;191[6]:1851-7.
- [55] Relton CL, Pearce MS, Parker L. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight. *British Journal of Nutrition*. mai 2005;93[5]:593-9.
- [56] Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Annales d'Endocrinologie*. avr 2018;79[2]:91-4.
- [57] Forci K, Bouaiti EA, Alami MH, Mdaghri Alaoui A, Thimou Izgua A. Incidence of neural tube defects and their risk factors within a cohort of Moroccan newborn infants. *BMC Pediatr*. déc 2021;21[1]:124.
- [58] Poulain P, Cabaret A-S. Chapitre 12 - Anomalies de fermeture du tube neural. In: Sentilhes L, Bonneau D, éditeurs. *Le diagnostic prénatal en pratique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2011 [cité 24 juin 2021]. p. 131-41. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294709623000124>
- [59] Saygın Y. Spina Bifida Hastalığı Nedir? Nedenleri, Belirtileri, Korunma Yolları ve Tedavisi [Internet]. *Bilgihanem.com*. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://bilgihanem.com/spina-bifida-hastaligi-nedir/>

- [60] Moini J, Piran P. Chapter 2 - Embryology. In: Moini J, Piran P, éditeurs. Functional and Clinical Neuroanatomy [Internet]. Academic Press; 2020 [cité 27 juin 2021]. p. 51-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128174241000021>
- [61] Onrat ST, Seyman H, Konuk M. Incidence of neural tube defects in Afyonkarahisar, Western Turkey. *Genet Mol Res.* 17 févr 2009;8[1]:154-61.
- [62] Sato K. Why is folate effective in preventing neural tube closure defects? *Medical Hypotheses.* 1 janv 2020;134:109429.
- [63] [guide_pro_femmes_enceintes.pdf](#) [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_pro_femmes_enceintes.pdf
- [64] Daoudi D. Situation épidémiologique des anomalies de fermeture du tube neural entre 2012 et 2015 dans la Province de Kénitra, Maroc. 2017;2.
- [65] Radouani MA, Chahid N, Benmiloud L, Ammari LE, Kharbach A, Rjimati L, et al. Prevalence of Neural Tube Defects: Moroccan Study 2008-2011. :8.
- [66] [Lutte contre les troubles\[1\].pdf](#) [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/Lutte%20contre%20les%20troubles\[1\].pdf](https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/Lutte%20contre%20les%20troubles[1].pdf)
- [67] Bourouba R, Houcher B, Akar N. Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 14 juill 2018;19[3]:225-229-225-9.
- [68] Narasimhan KL. Neural Tube Defects: Role of Folate, Prevention Strategies and Genetics. BoD – Books on Demand; 2012. 214 p.
- [69] Bourouba R, Houcher B, Akar N. Risk factors of neural tube defects: A reality of Batna region in Algeria. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 14 juill 2018;19[3]:225-229-225-9.
- [70] European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
- [71] Sarkar S, Patra C, Dasgupta MK, Nayek K, Karmakar PR. Prevalence of Congenital Anomalies in Neonates and Associated Risk Factors in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *J Clin Neonatol.* 2013;2[3]:131-4.

- [72] Jin L, Jin L, Yu J, Xu Y, Liu H, Ren A. Prevalence of Neural Tube Defects and the Impact of Prenatal Diagnosis in Three Districts of Beijing, China. *Paediatr Perinat Epidemiol.* juill 2017;31[4]:293-300.
- [73] Kondo A, Akada S, Akiyama K, Arakawa M, Ichi S, Inamoto Y, et al. Real prevalence of neural tube defects in Japan: How many of such pregnancies have been terminated? *Congenit Anom.* juill 2019;59[4]:118-24.
- [74] Golalipour M, Najafi L, Keshtkar A. Neural Tube Defects in Native Fars Ethnicity in Northern Iran. *Iran J Public Health.* 30 sept 2010;39[3]:116-23.
- [75] Canada A de la santé publique du. Anomalies congénitales au Canada 2013 : Rapport de surveillance sur la santé périnatale du Système canadien de surveillance périnatale de l'Agence de la santé publique du Canada - PSPMC: Volume 35-1, mars 2015 [Internet]. 2015 [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/promotion-sante-prevention-maladies-chroniques-canada-recherche-politiques-pratiques/vol-35-no-1-2015/note-synthese-anomalies-congenitales-canada-2013.html>
- [76] Food Standards: Amendment of Standards of Identity for Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid; Correction [Internet]. *Federal Register.* 1996 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/1996/08/05/96-19803/food-standards-amendment-of-standards-of-identity-for-enriched-grain-products-to-require-addition-of>
- [77] Ma C, Js C, Ld B, Lj W, Ct M, Rs K, et al. Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 1 oct 2005;73[10]:679-89.
- [78] De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh S-H, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in Neural-Tube Defects after Folic Acid Fortification in Canada. *New England Journal of Medicine.* 12 juill 2007;357[2]:135-42.
- [79] Hertrampf E, Cortes F. Folic Acid Fortification of Wheat Flour: Chile. *Nutrition Reviews.* 1 juin 2004;62[suppl_1]:S44-8.
- [80] López-Camelo JS, Orioli IM, Dutra M da G, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2005;135A[2]:120-5.

- [81] Sayed A-R, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2008;82[4]:211-6.
- [82] Amarin ZO, Obeidat AZ. Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2010;24[4]:349-51.
- [83] Wals PD, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2003;67[11]:919-23.
- [84] Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *The Lancet*. 21 déc 2002;360[9350]:2047-8.
- [85] Persad VL, Hof MCV den, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ*. 6 août 2002;167[3]:241-5.
- [86] Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth*. 27 sept 2004;4[1]:20.
- [87] Chen LT, Rivera MA. The Costa Rican Experience: Reduction of Neural Tube Defects following Food Fortification Programs. *Nutrition Reviews*. 1 juin 2004;62[suppl_1]:S40-3.
- [88] Shawky RM, Ramy ARM, El-Din SMN, Abd Elmonem SM, Abd Elmonem MA. Abnormal maternal biomarkers of homocysteine and methionine metabolism and the risk of congenital heart defects. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 1 janv 2018;19[1]:7-12.
- [89] Huhta JC, Hernandez-Robles JA. HOMOCYSTEINE, FOLATE, AND CONGENITAL HEART DEFECTS. *Fetal and Pediatric Pathology*. janv 2005;24[2]:71-9.
- [90] Hobbs CA, Malik S, Zhao W, James SJ, Melnyk S, Cleves MA. Maternal Homocysteine and Congenital Heart Defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 7 févr 2006;47[3]:683-5.
- [91] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine*. 30 nov 2000;343[22]:1608-14.

- [92] Wenstrom KD, Johanning GL, Johnston KE, DuBard M. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 avr 2001;184[5]:806-17.
- [93] Figueiredo R, Figueiredo N, Feguri A, Bieski I, Mello R, Espinosa M, et al. The role of the folic acid to the prevention of orofacial cleft: an epidemiological study. *Oral Dis*. mars 2015;21[2]:240-7.
- [94] Rouget F, Monfort C, Bahau M, Nelva A, Herman C, Francannet C, et al. Folates en période péri-conceptionnelle et prévention du risque de fente orofaciale : rôle des apports alimentaires en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. sept 2005;53[4]:351-60.
- [95] von Websky K, Hasan AA, Reichetzeder C, Tsuprykov O, Hocher B. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. juin 2018;180:51-64.
- [96] Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier É. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 oct 2008;29[10]:815-20.
- [97] Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian J Endocr Metab*. 2013;17[1]:76.
- [98] Lang P-O. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. avr 2013;13[74]:63-70.
- [99] Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. sept 2018;86:112-23.
- [100] De Jaeger C, Cherin P. Vitamine D : effets sur la santé . Recommandations de bon usage. *Médecine & Longévité*. déc 2010;2[4]:182-99.
- [101] Woo J, Giurgescu C, Wagner CL. Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*. sept 2019;64[5]:613-29.
- [102] Cavalier E, Souberbielle J-C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Médecine Nucléaire*. janv 2009;33[1]:7-16.

- [103] Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*. 1 oct 2013;42[10]:1343-50.
- [104] Wang TJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annual Review of Medicine*. 2016;67[1]:261-72.
- [105] Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofu E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control*. 8 avr 2015;8:13-35.
- [106] Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. *The American Journal of Cardiology*. 1 oct 2010;106[7]:963-8.
- [107] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 29 janv 2008;117[4]:503-11.
- [108] Giovannucci E. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men: A Prospective Study. *Arch Intern Med*. 9 juin 2008;168[11]:1174.
- [109] Souberbielle J-C. Métabolisme et effets de la vitamine D, définition du déficit en vitamine D. *Biologie Aujourd'hui*. 2014;208[1]:55-68.
- [110] Bouillon R. Vitamin D and cardiovascular disorders. *Osteoporos Int*. nov 2019;30[11]:2167-81.
- [111] Thomas T, Briot K. Effets osseux et musculaires de la vitamine D. *La Presse Médicale*. oct 2013;42[10]:1351-7.
- [112] Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. oct 2017;173:313-6.
- [113] Wang D, Vélez de-la-Paz OI, Zhai J-X, Liu D-W. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumor Biol*. déc 2013;34[6]:3509-17.
- [114] Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Duijnhoven FJB van, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 22 janv 2010;340:b5500.
- [115] Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet É. Effets non osseux de la vitamine D. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2010;26[4]:417-21.

- [116] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 3 nov 2018;10[11]:1656.
- [117] Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. mai 2010;91[5]:1255-60.
- [118] Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 31 oct 2020;12[11]:E3361.
- [119] Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 22 nov 2019;10:2739.
- [120] Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle J-C. Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *Journal des Maladies Vasculaires*. juill 2010;35[4]:235-41.
- [121] Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avr 2013;48[2]:63-74.
- [122] Benetier (c), BENETIER (C.), BERTIN (M.), CALAMASSI-TRAN (G.), DUBUISSON (C.). Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) : 2006-2007. - Résultats de votre recherche - Banque de données en santé publique. In 2009 [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=402891>
- [123] ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1 janv 2018;175:195-9.
- [124] Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, et al. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Morocco: Relationship to Lifestyle, Physical Performance, Bone Markers, and Bone Mineral Density. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 juin 2009;38[6]:444-51.
- [125] Loudyi FM, Kassouati J, Kabiri M, Chahid N, Kharbach A, Aguenou H, et al. Vitamin D status in Moroccan pregnant women and newborns: reports of 102 cases. *Pan Afr Med J*. 2016;24:170.
- [126] Fugain P, Jacquot A. Hypovitaminose D pendant la grossesse : prévalence et facteurs de risque. Étude prospective observationnelle au CHRU de Montpellier. *La Revue Sage-Femme*. 1 juin 2015;14[3]:85-93.

- [127] Díaz-López A, Jardí C, Villalobos M, Serrat N, Basora J, Arija V. Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in pregnant Spanish women. *Sci Rep.* 25 sept 2020;10[1]:15757.
- [128] Cabaset S, Krieger J-P, Richard A, Elgizouli M, Nieters A, Rohrmann S, et al. Vitamin D status and its determinants in healthy pregnant women living in Switzerland in the first trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* déc 2019;19[1]:10.
- [129] Urrutia-Pereira M, Solé D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. *Revista Paulista de Pediatria.* mars 2015;33[1]:104-13.
- [130] Amstutz V, Cornuz J. Vitamine D : actualité et recommandations. *Revue Médicale Suisse.* 2011;7.
- [131] Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1 mai 2010;202[5]:429.e1-429.e9.
- [132] Hyppönen E. Vitamin D for the Prevention of Preeclampsia? A Hypothesis. *Nutrition Reviews.* 1 juill 2005;63[7]:225-32.
- [133] Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 août 2013;98[8]:3165-73.
- [134] Shand AW, Nassar N, Dadelszen PV, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2010;117[13]:1593-8.
- [135] Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* juin 2018;180:41-50.
- [136] Bui T, Christin-Maitre S. Vitamine D et grossesse. *Annales d'Endocrinologie.* oct 2011;72:S23-8.
- [137] Dovnik A, Mujezinović F. The Association of Vitamin D Levels with Common Pregnancy Complications. *Nutrients.* 5 juill 2018;10[7]:867.
- [138] Utz B, Assarag B, Essolbi A, Barkat A, El Ansari N, Fakhir B, et al. Improving detection and initial management of gestational diabetes through the primary level of care in Morocco: protocol for a cluster randomized controlled trial. *Reprod Health.* 19 juin 2017;14[1]:75.

- [139] Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jørgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91[12]:1357-67.
- [140] Wada Y, Kubo K, Tsubata S. Craniotabès chez un nouveau-né. *CMAJ*. 7 déc 2020;192[49]:E1784.
- [141] Jasper EA, Nidey NL, Schweizer ML, Ryckman KK. Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol*. mars 2020;43:11-7.
- [142] Chen J, Xin K, Wei J, Zhang K, Xiao H. Lower maternal serum 25(OH) D in first trimester associated with higher autism risk in Chinese offspring. *Journal of Psychosomatic Research*. 1 oct 2016;89:98-101.
- [143] Lee BK, Eyles DW, Magnusson C, Newschaffer CJ, McGrath JJ, Kvaskoff D, et al. Developmental vitamin D and autism spectrum disorders: findings from the Stockholm Youth Cohort. *Mol Psychiatry*. mai 2021;26[5]:1578-88.
- [144] Apfelbaum M, Romon M, Dubus M. Diététique et nutritionne [Internet]. 2012 [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100052773262.0x000001
- [145] Malbos D, Buxeraud J, Faure S, Desport J-C. La vitamine A. *Actualités Pharmaceutiques*. juill 2021;60[608]:23-6.
- [146] Sherman PM. Vitamin A. In: *Encyclopedia of Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 18 oct 2021]. p. 724-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383992031>
- [147] Global prevalence vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005 [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44110/9789241598019_eng.pdf;jsessionid=46520B2974CEE97ADCA9DB81604A6618?sequence=1
- [148] Bastos Maia S, Rolland Souza A, Costa Caminha M, Lins da Silva S, Callou Cruz R, Carvalho dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients*. 22 mars 2019;11[3]:681.
- [149] El-Khashab EK, Hamdy AM, Maher KM, Fouad MA, Abbas GZ. Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neonatal kidney size. *Journal of Perinatal Medicine*. 1 mars 2013;41[2]:199-203.

- [150] Lee V, Ahmed F, Wada S, Ahmed T, Ahmed AS, Banu CP, et al. Extent of vitamin A deficiency among rural pregnant women in Bangladesh. *Public Health Nutrition*. déc 2008;11[12]:1326-31.
- [151] Williams IO, Essien EU, Eka OU. Socioeconomic Factors and Vitamin A Status of Pregnant Women in Calabar Urban, Southeastern Nigeria. *Matern Child Health J*. 1 oct 2011;15[7]:943-8.
- [152] Ortega F P, Leal M J, Amaya C D, Mejías C L. Deficiencia de vitamina A en adolescentes no gestantes y gestantes de Maracaibo, Venezuela. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2011;76[2]:86-93.
- [153] Bastos Maia S, Rolland Souza A, Costa Caminha M, Lins da Silva S, Callou Cruz R, Carvalho dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients*. 22 mars 2019;11[3]:681.
- [154] Brannon P, Taylor C. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients*. 6 déc 2017;9[12]:1327.
- [155] Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. déc 2017;106[Supplement 6]:1567S-1574S.
- [156] Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Review of Hematology*. 2 sept 2018;11[9]:727-36.
- [157] Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mai 2011;40[3]:185-200.
- [158] Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Seminars in Hematology*. oct 2015;52[4]:339-47.
- [159] Dadoun S. Carence en fer. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. avr 2012;16[2]:94-101.
- [160] Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue Francophone des Laboratoires*. mai 2012;2012[442]:55-9.
- [161] Des lignes directrices de l'OMS aident à détecter la carence en fer et à protéger le développement du cerveau [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>

- [162] Ouzennou N, Tikert K, Belkedim G, Jarhmouti FE, Baali A. Prévalence et déterminants sociaux de l'anémie chez les femmes enceintes dans la Province d'Essaouira, Maroc. *Sante Publique*. 2018;Vol. 30[5]:737-45.
- [163] Hasswane N, Bouziane A, Mrabet M, Laamiri FZ, Aguenou H, Barkat A. Prevalence and Factors Associated with Anemia Pregnancy in a Group of Moroccan Pregnant Women. *JBM*. 2015;03[10]:88-97.
- [164] Belomaria M, Bengueddour R, Aboussaleh Y, Hattimy FE, Ouaddi S. STUDY OF THE PREVALENCE OF ANEMIA DURING PREGNANCY: CASE OF 3 URBAN HEALTH CENTERS OF KENITRA NORTH WEST OF MOROCCO. :8.
- [165] Demmouche A, Lazrag A, Moulessehou S. Prevalence of anaemia in pregnant women during the last trimester: consequence for birth weight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. avr 2011;15[4]:436-45.
- [166] Baidy BL, Kone Y, Bassirou EL. ANÉMIE NUTRITIONNELLE DE LA GROSSESSE A NOUAKCHOTT. *Médecine d'Afrique Noire*. 1996;5.
- [167] Chenoufi B, Essafi B, Sfar E, Chelli H, Ben Hamida A, Ben Ammar S, et al. [Screening for carential anemia in pregnant women: prospective study. Report of 200 cases]. *Tunis Med*. sept 2001;79[8-9]:423-8.
- [168] Seck BC, Jackson RT. Multiple contributors to iron deficiency and anemia in Senegal. *Int J Food Sci Nutr*. mars 2010;61[2]:204-16.
- [169] Vandevijvere S, Amsalkhir S, Oyen HV, Ines E, Moreno-Reyes R. Iron Status and Its Determinants in a Nationally Representative Sample of Pregnant Women. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 1 mai 2013;113[5]:659-66.
- [170] Hess SY, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF. A National Survey of Iron and Folate Status in Pregnant Women in Switzerland. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 1 sept 2001;71[5]:268-73.
- [171] Srour MA, Aqel SS, Srour KM, Younis KR, Samarah F. Prevalence of Anemia and Iron Deficiency among Palestinian Pregnant Women and Its Association with Pregnancy Outcome. *Anemia*. 24 déc 2018;2018:e9135625.
- [172] Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2012;156[5]:588-600.

- [173] Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. oct 2020;223[4]:516-24.
- [174] Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr*. oct 2004;134[10]:2586-91.
- [175] Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Batista JET, Orrico GS, Porto ECL, Cruz Pimenta RM, et al. Maternal anemia and birth weight: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14[3]:e0212817.
- [176] Riu DS, Mappaware NA, Fujiyanto null, Asmi MN, Tansil AR. Maternal hemoglobin concentration and birth weight: A report from mother and child tertiary hospital. *Enferm Clin*. mars 2020;30 Suppl 2:92-5.
- [177] Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mai 2000;71[5]:1280S-1284S.
- [178] Kumar A, Chaudhary K, Prasad S. Maternal indicators and obstetric outcome in the north Indian population: a hospital-based study. *J Postgrad Med*. sept 2010;56[3]:192-5.
- [179] Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. nov 2002;79[2]:93-100.
- [180] Di Renzo GC, Spano F, Giardina I, Brillo E, Clerici G, Roura LC. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. nov 2015;11[6]:891-900.
- [181] Nisse P. Intoxication au fer : généralités et prise en charge médicamenteuse. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 mars 2021;33[1]:13.
- [182] Jacob M, Brito N. Suplementação de iodo na gravidez: qual a importância? *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. janv 2015;33[1]:107-19.
- [183] 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. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2006;67[4]:281-6.
- [184] Rodriguez-Diaz E, Pearce EN. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2020;34[4]:101430.

- [185] Zhao W, Li X, Xia X, Gao Z, Han C. Iodine Nutrition During Pregnancy: Past, Present, and Future. *Biol Trace Elem Res.* mars 2019;188[1]:196-207.
- [186] Yarrington C, Pearce EN. Iodine and Pregnancy. *Journal of Thyroid Research.* 2011;2011:1-8.
- [187] Pearce EN. Effects of iodine deficiency in pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* juin 2012;26[2-3]:131-3.
- [188] 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.* déc 2007;10[12A]:1606-11.
- [189] Micronutrients I of M (US) P on. Iodine [Internet]. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* National Academies Press (US); 2001 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222323/>
- [190] Businge CB, Longo-Mbenza B, Kengne AP. The prevalence of insufficient iodine intake in pregnancy in Africa: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 22 août 2019;8:209.
- [191] Businge CB, Longo-Mbenza B, Kengne AP. Iodine nutrition status in Africa: potentially high prevalence of iodine deficiency in pregnancy even in countries classified as iodine sufficient. *Public Health Nutrition.* août 2021;24[12]:3581-6.
- [192] Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. 2008;372:12.
- [193] Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 5 mars 2017 [cité 1 oct 2021];2017[3]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011761.pub2>
- [194] Gizak M, Gorstein J, Andersson M. Epidemiology of Iodine Deficiency. In: Pearce EN, éditeur. *Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 28 déc 2021]. p. 29-43. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-49505-7_3

- [195] Caron P. Carence iodée: épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. févr 2007;20[1]:9-13.
- [196] Yarrington CD, Pearce EN. Dietary Iodine in Pregnancy and Postpartum. :12.
- [197] Pearce EN. Effects of iodine deficiency in pregnancy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. juin 2012;26[2-3]:131-3.
- [198] DeLong GR, Leslie PW, Wang SH, Jiang XM, Zhang ML, Rakeman M, et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet*. 13 sept 1997;350[9080]:771-3.
- [199] Glinioer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*. déc 2007;10[12A]:1542-6.
- [200] Younes-Rapozo V, Berendonk J, Savignon T, Manhães AC, Barradas PC. Thyroid hormone deficiency changes the distribution of oligodendrocyte/myelin markers during oligodendroglial differentiation in vitro. *Int J Dev Neurosci*. nov 2006;24[7]:445-53.
- [201] Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14[1]:32-42.
- [202] Caron P. Dysthyroïdies et grossesse. *La Presse Médicale*. déc 2011;40[12]:1174-81.
- [203] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 19 août 1999;341[8]:549-55.
- [204] Chittimoju SB, Pearce EN. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. juin 2019;62[2]:330-8.
- [205] Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. oct 2012;161[4]:760-2.
- [206] Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*. févr 2001;24[2]:116-30.

- [207] Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacol.* févr 2017;25[1]:11-24.
- [208] Wilson RL, Grieger JA, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. 2016;28.
- [209] Biesalski HK, Grimm P, Nowitzki-Grimm S, Calon B. Atlas de poche de nutrition. \$ {number}nd édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2017. 430 p.
- [210] Rahman MM, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Synergistic effect of zinc and vitamin A on the biochemical indexes of vitamin A nutrition in children. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 janv 2002;75[1]:92-8.
- [211] Livingstone C. Zinc: Physiology, Deficiency, and Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract.* juin 2015;30[3]:371-82.
- [212] Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* avr 2005;33[4]:253-8.
- [213] Freake HC, Sankavaram K. Zinc: Physiology, Dietary Sources, and Requirements. In: *Encyclopedia of Human Nutrition* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 13 oct 2021]. p. 437-43. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123750839002865>
- [214] Berhe K, Gebrearegay F, Gebremariam H. Prevalence and associated factors of zinc deficiency among pregnant women and children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* déc 2019;19[1]:1663.
- [215] Nriagu J. Zinc Deficiency in Human Health☆. In: Nriagu J, éditeur. *Encyclopedia of Environmental Health (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2019 [cité 13 oct 2021]. p. 489-99. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124095489114332>
- [216] King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 mai 2000;71[5]:1334S-1343S.
- [217] Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS, Grover JK, Vats V, Sharma JD, et al. Association between lower hair zinc levels and neural tube defects. *Indian J Pediatr.* juin 2001;68[6]:519-22.

- [218] Moghimi M, Ashrafzadeh S, Rassi S, Naseh A. Maternal zinc deficiency and congenital anomalies in newborns. *Pediatr Int.* avr 2017;59[4]:443-6.
- [219] Krapels IPC, Rooij IALM, Wevers RA, Zielhuis GA, Spauwen PHM, Brussel W, et al. Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: a case-control study. *BJOG.* juill 2004;111[7]:661-8.
- [220] Ni W, Yang W, Yu J, Li Z, Jin L, Liu J, et al. Association between selected essential trace element concentrations in umbilical cord and risk for cleft lip with or without cleft palate: A case-control study. *Sci Total Environ.* 15 avr 2019;661:196-202.
- [221] Terrin G, Canani RB, Chiara MD, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. 2015;20.
- [222] Wang C, Shi L. Zinc Deficiency Dermatitis in Premature Infants with Necrotising Enterocolitis. undefined [Internet]. 2014 [cité 2 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Zinc-Deficiency-Dermatitis-in-Premature-Infants-Wang-Shi/b0ca6ac578873a6e097611b65a80f6016ee068b9>
- [223] Mahil SK, Alwan W, Banerjee P, Lowry CL, Ross J, Hoque S. Transient neonatal zinc deficiency. *BMJ.* 16 févr 2016;352:i834.
- [224] Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients.* 11 déc 2015;7[12]:10427-46.
- [225] Dalton LM, Ní Fhloinn DM, Gaydadzhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev.* sept 2016;74[9]:549-57.
- [226] Spatling L, Classen HG, Kisters K, Liebscher U, Rylander R, Vierling W, et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *J Preg Child Health* [Internet]. 2017 [cité 29 août 2021];04[01]. Disponible sur: <https://www.omicsgroup.org/journals/supplementation-of-magnesium-in-pregnancy-2376-127X-1000302.php?aid=85899>
- [227] Vormann J. Physiologie und Pathophysiologie von Magnesium. :6.
- [228] Chapitre 54 - Métabolisme du magnésium. :3.
- [229] Berthelot A. Le magnésium: un nutriment important. *Forum Med Suisse* [Internet]. 2 juill 2003 [cité 29 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2003.04918>

- [230] Hibbard ED, Smithells RW. Folate acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* [Internet]. 1965 [cité 3 oct 2021];1. Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19661401147>
- [231] Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Archives of Disease in Childhood*. 1 déc 1976;51[12]:944-50.
- [232] Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. *Nutrients*. 21 nov 2013;5[11]:4760-75.
- [233] van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reproductive Toxicology*. sept 2018;80:73-84.
- [234] Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defect Res A*. nov 2007;79[11]:737-42.
- [235] Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 24 déc 1992;327[26]:1832-5.
- [236] Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*. 11 nov 1999;341[20]:1485-90.
- [237] Crider KS, Devine O, Hao L, Dowling NF, Li S, Molloy AM, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ*. 29 juill 2014;349:g4554.
- [238] Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies. *Sci Rep*. juill 2015;5[1]:8506.
- [239] Mao B, Qiu J, Zhao N, Shao Y, Dai W, He X, et al. Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. Laine K, éditeur. *PLoS ONE*. 16 nov 2017;12[11]:e0187996.
- [240] Qu Y, Lin S, Zhuang J, Bloom MS, Smith M, Nie Z, et al. First-Trimester Maternal Folic Acid Supplementation Reduced Risks of Severe and Most Congenital Heart Diseases in Offspring: A Large Case-Control Study. *JAHA* [Internet]. 7 juill 2020 [cité 13 oct 2021];9[13]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.015652>

- [241] Xu W, Yi L, Deng C, Zhao Z, Ran L, Ren Z, et al. Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring. *Sci Rep.* déc 2021;11[1]:12316.
- [242] Jia ZL, Shi B, Chen CH, Shi JY, Wu J, Xu X. Maternal malnutrition, environmental exposure during pregnancy and the risk of non-syndromic orofacial clefts. *Oral Dis.* sept 2011;17[6]:584-9.
- [243] Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol.* 2007;22[3]:173-81.
- [244] Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ.* 3 mars 2007;334[7591]:464.
- [245] Wu J, Zheng Q, Huang Y-Q, Wang Y, Li S, Lu D-W, et al. Significant evidence of association between polymorphisms in ZNF533, environmental factors, and nonsyndromic orofacial clefts in the Western Han Chinese population. *DNA Cell Biol.* janv 2011;30[1]:47-54.
- [246] Xu W, Yi L, Deng C, Zhao Z, Ran L, Ren Z, et al. Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring. *Sci Rep.* déc 2021;11[1]:12316.
- [247] Vanrooij I. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Preventive Medicine.* oct 2004;39[4]:689-94.
- [248] Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* juill 2012;62[600]:e466-72.
- [249] Serapinas D, Boreikaite E, Bartkeviciute A, Bandzeviciene R, Silkunas M, Bartkeviciene D. The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reprod Toxicol.* sept 2017;72:159-63.
- [250] M P, L K, Gk W, R M, Mp S, Ss T, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *Journal of perinatal medicine [Internet].* 9 janv 2013 [cité 3 oct 2021];41[5]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612630/>

- [251] Servy EJ, Jacquesson-Fournols L, Cohen M, Menezo YJR. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J Assist Reprod Genet.* août 2018;35[8]:1431-5.
- [252] Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* oct 2020;253:312-9.
- [253] Talaulikar V, Arulkumaran S. Folic acid in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* sept 2013;23[9]:286-8.
- [254] CDC. Recommendations: Women and Folic Acid [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/recommendations.html>
- [255] Toivonen KI, Lacroix E, Flynn M, Ronksley PE, Oinonen KA, Metcalfe A, et al. Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine.* sept 2018;114:1-17.
- [256] Salgues M, Damase-Michel C, Montastruc J-L, Lacroix I. Connaissance des femmes en âge de procréer sur l'acide folique : des progrès à faire ! *Therapies.* juin 2017;72[3]:339-43.
- [257] Kim MJ, Kim J, Hwang EJ, Song Y, Kim H, Hyun T. Awareness, knowledge, and use of folic acid among non-pregnant Korean women of childbearing age. *Nutr Res Pract.* 2018;12[1]:78.
- [258] Klein D, Poilblanc M, Goichon B. Prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural par l'acide folique en Maine-et-Loire. *La Revue Sage-Femme.* avr 2009;8[2]:66-71.
- [259] Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 juill 2019;7:CD008873.
- [260] Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* mai 2020;120[5]:898-924.e4.
- [261] Abourazzak FE, Khazzani H, Mansouri S, Ali S, Alla O, Allali F, et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. :13.
- [262] Vitamine D et grossesse – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/vitamine-d-et-grossesse/>

- [263] Benachi A, Cordier A-G, Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Vitamine D et grossesse. *La Presse Médicale*. oct 2013;42[10]:1377-82.
- [264] Nassar K, Janani S, Boufettal H, Rachidi W, Mkinsi O. La vitamine D au cours de la grossesse et l'allaitement. :6.
- [265] Hypervitaminose (intoxication par la vitamine) D - Troubles nutritionnels - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/hypervitaminose-intoxication-par-la-vitamine-d>
- [266] Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. *Prévention et traitement*. :16.
- [267] Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 5 oct 2021]. p. CD004736.pub3. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004736.pub3>
- [268] Milman N, Byg K-E, Bergholt T, Eriksen L. Side Effects of Oral Iron Prophylaxis in Pregnancy – Myth or Reality? *Acta Haematol*. 2006;115[1-2]:53-7.
- [269] Chan K, Chan B, Lam K, Tam S, Lao T. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes-a randomised placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. mai 2009;116[6]:789-98.
- [270] Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin ≥ 13.2 g/dl. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 16 mai 2007;114[6]:684-8.
- [271] Haute Autorité de Santé - Comment mieux informer les femmes enceintes ? [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes
- [272] Boufettal H, Khair M, Noun M, Hermas S, Samouh N. SUPPLEMENTATION DE LA FEMME ENCEINTE. *Journal Marocain des Sciences Médicales* [Internet]. 2010 [cité 6 oct 2021];17[1]. Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/JMSM/article/view/664>

- [273] Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol.* juill 2016;32[7]:509-16.
- [274] Leary A, Barthe L, Clavel T, Sanchez C, Oulmi-Castel M, Paillard B, et al. Pharmacokinetics of Ferrous Sulphate (Tardyferon®) after Single Oral Dose Administration in Women with Iron Deficiency Anaemia. *Drug Res (Stuttg).* janv 2016;66[1]:51-6.
- [275] K P, D H. [Investigation or oral substitution of iron and folic acid (author's transl)]. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition* [Internet]. 1980 [cité 6 oct 2021];50[2]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7399810/>
- [276] Mára M, Zivný J, Eretová V, Kvasnicka J, Kuzel D, Umlaufová A, et al. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period. *Acta Obstet Gynecol Scand.* févr 2001;80[2]:142-8.
- [277] Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* avr 2013;29[4]:291-303.
- [278] Pharoah PO, Buttfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet.* 13 févr 1971;1[7694]:308-10.
- [279] Zimmermann MB. Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews.* 1 juin 2009;30[4]:376-408.
- [280] Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005;14[1]:32-42.
- [281] Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 22 avr 2013;5[4]:1384-416.
- [282] Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2009;94[9]:3234-41.
- [283] Moleti M, Trimarchi F, Tortorella G, Candia Longo A, Giorgianni G, Sturniolo G, et al. Effects of Maternal Iodine Nutrition and Thyroid Status on Cognitive Development in Offspring: A Pilot Study. *Thyroid.* févr 2016;26[2]:296-305.

- [284] Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. mai 2009;19[5]:511-9.
- [285] Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the Working Group on Disorders Related to Iodine Deficiency and Thyroid Dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. janv 2014;61[1]:27-34.
- [286] Axford S, Charlton K, Yeatman H, Ma G. Improved iodine status in breastfeeding women following mandatory fortification. *Aust N Z J Public Health*. déc 2011;35[6]:579-80.
- [287] Axford S, Charlton K, Yeatman H, Ma G. Poor knowledge and dietary practices related to iodine in breastfeeding mothers a year after introduction of mandatory fortification. *Nutrition & Dietetics*. 2012;69[2]:91-4.
- [288] Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2 avr 2014 [cité 7 oct 2021];2019[5]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000937.pub2>
- [289] Bullarbo M, Mattson H, Broman A-K, Ödman N, Nielsen TF. Magnesium Supplementation and Blood Pressure in Pregnancy: A Double-Blind Randomized Multicenter Study. *J Pregnancy*. 2018;2018:4843159.
- [290] Liu J, Song G, Zhao G, Meng T. Effect of oral magnesium supplementation for relieving leg cramps during pregnancy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 2021;60[4]:609-14.
- [291] Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B. Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. oct 2012;40[10]:605-13.
- [292] Schlienger J-L. État des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte. *Médecine des Maladies Métaboliques*. oct 2011;5[5]:521-32.
- [293] Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2 févr 2015 [cité 7 oct 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000230.pub5>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسَمَ بِاللهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 08

سنة : 2022

مكملات الفيتامينات والمغذيات الدقيقة أثناء الحمل ودور الصيدلي في تقديم المشورة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد الحسن محمد الأمين مصطفى

المزادة في 11 شتنبر 1995 بموريتانيا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الحمل، مكملات؛ فيتامينات؛ المغذيات الدقيقة؛ الصيدلي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال