

# Quelle nutrition et quelles suppléments pour les femmes enceintes ?

N. WINER <sup>1, 2, \*</sup>, P. PARNET <sup>2</sup>, D. DARMAUN <sup>2</sup>  
(Nantes)

## Résumé

*La nutrition de la population reste une préoccupation de santé publique. La grossesse est un moment de vulnérabilité particulière en raison de la dépendance nutritionnelle et comportementale du fœtus vis-à-vis de sa mère. Le gain pondéral pendant la grossesse reste un repère de surveillance obstétricale et une inquiétude constante des patientes. La prise de poids dépend de l'indice de masse corporelle (IMC) initial de la femme et il est recommandé de modérer d'autant plus la prise de poids que l'IMC avant la grossesse est élevé. La mortalité infantile augmente significativement si une prématurité est associée au retard de croissance intra-utérin. Le bénéfice pour la santé du fœtus de certaines suppléments nutritionnelles pendant la grossesse a été démontré : c'est le cas par exemple de l'augmentation des apports caloriques ou protéiques dans des zones où la malnutrition est endémique, et plus récemment des suppléments maternelles en micronutriments. Les besoins alimentaires restent sur la base d'un*

1 - CHU de Nantes - Service de gynécologie-obstétrique - 38 boulevard Jean Monnet - 44093 Nantes

2 - CHU Hôtel Dieu - Université de Nantes - Laboratoire de recherche PhAN - INRA UMR1280 - Place Alexis Ricordeau - 44093 Nantes cedex 1

\* Correspondance : [norbert.winer@chu-nantes.fr](mailto:norbert.winer@chu-nantes.fr)

*équilibre des macronutriments (lipides, glucides et protéines). Les protéines et différents acides aminés jouent un rôle prépondérant dans la stimulation de la croissance fœtale, et donc pour prévenir les complications périnatales liées au retard de croissance intra-utérin, qui a également des conséquences délétères ultérieurement à l'âge adulte (empreinte nutritionnelle). Il a été montré sur modèle animal que les acides aminés peuvent être mobilisés à partir de l'organisme maternel pour compenser une réduction d'apport et en limiter les conséquences sur la restriction de croissance fœtale. L'exposition à une carence nutritionnelle et un apport azoté insuffisant, outre la perte de poids maternel, exposent les femmes enceintes à la naissance de nouveau-nés hypotrophes. Certaines suppléments nécessaires pendant la grossesse, en acide folique, en vitamine D, en fer..., sont parfaitement codifiées et font l'objet de recommandations précises, qui restent d'ailleurs insuffisamment suivies. Pour d'autres microéléments, les indications, l'utilité ciblée ou systématique et les modalités d'une supplémentation restent à préciser et à démontrer.*

*Mots clés : nutrition, grossesse, supplémentation, retard de croissance intra-utérin, empreinte nutritionnelle*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Norbert Winer, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

La préoccupation de la nutrition occupe une place prépondérante dans la société, que ce soit pour assurer la survie de la population par la couverture des besoins quotidiens minimaux dans les pays émergents ou, à l'inverse, en raison des méfaits de l'hypernutrition aboutissant à l'obésité, source de morbi-mortalité reconnue comme préoccupation de santé publique aussi bien en France que dans les pays industrialisés par des rapports du Haut Comité de la santé publique ou l'OMS (Organisation mondiale de la santé) [1, 2]. Le gain pondéral pendant la

grossesse reste un repère de surveillance obstétricale et une inquiétude des patientes. Il comprend le poids du fœtus, du placenta et annexes et du liquide amniotique, ainsi que des modifications liées à l'adaptation physiologique à la grossesse (hypervolémie, augmentation du volume utérin et tissulaire, stockage de graisses...). La prise de poids dépend de l'IMC initial de la femme ; une modération de la prise de poids est recommandée si l'IMC de la mère avant la grossesse est élevé (12,5 à 18 kg si l'IMC est  $< 19,8 \text{ kg/m}^2$  ; 11,5 à 16 kg si l'IMC est compris entre  $[19,8-26 \text{ kg/m}^2]$  ; 7 à 11,5 kg si l'IMC est compris entre  $[26-29 \text{ kg/m}^2]$  et moins de 6 kg si l'IMC est  $> 29 \text{ kg/m}^2$ . Pour les grossesses gémellaires, la prise de poids est différente : entre 16 et 20,5 kg [3]. Les conseils nutritionnels prodigués aux futures mères pendant la grossesse sont souvent insuffisants, peu écoutés ou mal compris et ces insuffisances favorisent les écarts de poids avec leurs conséquences potentiellement graves [4]. Pour autant, si le gain pondéral recommandé donne une idée de l'alimentation pendant la grossesse, il reflète de façon très imprécise la quantité et la qualité de la nutrition. En effet, en cas de prise de poids plus modérée, les risques pour l'enfant restent souvent faibles car les apports doivent tenir compte de la situation maternelle initiale (IMC, pathologies maternelles) en raison de réserves potentielles variables [5] et d'une régulation des transports placentaires passifs et actifs de nutriments bien démontrée chez l'animal [6].

Les besoins énergétiques en France ont été précisés par le « programme national nutrition santé » (PNNS) 2011-2015 et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments\* [7]. Ainsi le PNNS recommande une alimentation variée et équilibrée et une activité physique quotidienne raisonnable. Parmi les éléments constituant les aliments, on distingue les macronutriments - regroupant les glucides, les lipides et les acides aminés constituant les protéines - et les micronutriments, sans valeur énergétique mais indispensables à l'organisme, qui regroupent les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Ainsi, il est faux de penser qu'il faille manger pour deux pendant la grossesse. Bien sûr, une carence majeure d'apport telle que celle observée en 1944 pendant la famine de Rotterdam (où les femmes enceintes mangeaient en moyenne à peine 700 kcal/j) induit un retard de croissance du fœtus. Toutefois, les besoins énergétiques pendant la grossesse ne sont pas supérieurs à ceux des autres femmes au premier trimestre et augmentent de façon très modeste aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres (350 à 450 kcal/j) [2]. Au total, le

\* L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a fusionné depuis 2010 avec l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail pour former l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

« coût énergétique » d'une grossesse a été estimé à environ 32 000 kcal sur 9 mois, soit moins de 125 kcal/j en plus de l'apport conseillé en dehors de la grossesse [8]. La mortalité infantile augmente significativement si une prématurité est associée au retard de croissance intra-utérin [9, 10]. Outre l'amélioration de la surveillance obstétricale, de la corticothérapie, du surfactant et des techniques de réanimation néonatale, l'intérêt de certaines interventions en matière de nutrition (enrichissement en calories, protéines, et supplémentation en micronutriments) pour la santé des mères et des enfants est rapporté par certains auteurs dans des études réalisées essentiellement dans les pays en voie de développement [11].

L'OMS s'est fixé comme objectifs pour améliorer la santé et ses conséquences à court, moyen et long terme, de :

- réduire de 40 % le nombre d'enfants de moins de cinq ans présentant un retard de croissance (*stunting*, défini par une petite taille pour l'âge, liée à une dénutrition chronique) ;
- réduire de 50 % la prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer ;
- réduire de 30 % l'insuffisance pondérale à la naissance (retard de croissance intra-utérin) ;
- veiller à ne pas augmenter le pourcentage d'enfants en surcharge pondérale ;
- porter le taux d'allaitement au sein au cours des six premiers mois de la vie à au moins 50 % (38 % actuellement) ;
- réduire et maintenir au-dessous de 5 % la dénutrition aiguë (*wasting*, défini par un poids insuffisant pour l'âge) chez l'enfant (8 % actuellement).

**Des interventions nutritionnelles pendant la grossesse ont démontré leur efficacité pour améliorer la santé des fœtus *in utero* dans de nombreux pays du tiers-monde : il s'agit de l'augmentation des rations caloriques et des apports protéiques, et plus récemment des suppléments maternels en vitamines et oligo-éléments dans les pays où la dénutrition est une réalité quotidienne [11].**

## I. APPORTS NUTRITIONNELS DE RÉFÉRENCE

Les apports nutritionnels de référence (ou apports conseillés) sont fondés sur des données scientifiques obtenues en général sur des populations en bonne santé, et permettent aux pouvoirs politiques et

aux organisations non gouvernementales (ONG) d'élaborer des choix et de définir des politiques sanitaires. Un processus de supervision existe par le « *Food and Nutrition Board de l'Institute of Medicine, National Academy of Science* ». Ainsi, ces références seront utilisées pour évaluer les apports en nutriments d'individus et de groupes, planifier l'alimentation d'individus et de groupes de population ; et prendre des décisions sur l'enrichissement des aliments ainsi que sur la formulation des suppléments et des aliments à usage diététique comme le recommandent les Canadiens ([www.sc-hc.gc.ca](http://www.sc-hc.gc.ca)).

## II. BESOINS ALIMENTAIRES

### II.1. Macronutriments

#### II.1.a. Lipides

Il faut distinguer les « graisses visibles » qui sont celles ajoutées aux aliments au moment de la cuisson ou à table (huile, beurre ou margarine) qu'il faut apprendre à consommer avec modération, et les graisses « cachées » qui sont présentes naturellement dans l'aliment (noix, avocat, olive, fromage, viande...) ou ajoutées, sans que l'on puisse les distinguer, dans un aliment préparé (viennoiserie, barre chocolatée, crème dessert, charcuterie...). Des recommandations existent permettant d'organiser des programmes de prévention nutritionnelle périnatale ([www.metabolic-programming.org](http://www.metabolic-programming.org)) en favorisant une alimentation comparable à celle de la population générale, avec une proportion d'acides gras oméga-3 issus des poissons gras et qui sont requis pour le développement visuel cognitif et sensoriel ; pour le DHA (acide docosahexaénoïque) des apports de 200 mg/jour font déjà partie des recommandations internationales [12].

Ces besoins en DHA peuvent être parfaitement couverts par la consommation de poissons, mais les apports sont souvent inférieurs aux besoins dans les alimentations occidentales. Saisissant cette opportunité, l'industrie pharmaceutique pallie ce manque en rajoutant du DHA dans des préparations de micronutriments. Même si l'intérêt de ces suppléments est probable, les méta-analyses ne permettent pas encore de trancher sur le fait de savoir s'il est indispensable de supplémenter systématiquement les femmes enceintes [13].

### **II.1.b. Glucides**

Ils doivent constituer plus de 50 % des calories, la consommation pendant la grossesse doit dépasser 200 g/j pour couvrir les besoins du cerveau fœtal. Il faut différencier les glucides simples (sucres rapides) et les glucides complexes (sucres lents).

L'insuline agit sur le métabolisme des trois macronutriments. Elle favorise l'utilisation du glucose et la constitution de réserves lipidiques (lipogénèse), et le principal effet de l'insuline sur le métabolisme protéique est le freinage de la protéolyse. La grossesse s'accompagne d'un hyperinsulinisme physiologique qui permet la constitution de réserves maternelles. L'insulino-résistance des tissus maternels lors de la dernière partie de la grossesse réduit l'utilisation du glucose par les organes de la mère, ce qui favorise l'utilisation du glucose par le fœtus. Une exagération de cet hyperinsulinisme physiologique est une source potentielle de macrosomie fœtale, qu'elle soit liée ou non à l'apparition d'un diabète gestationnel. Un dépistage plus précoce du diabète gestationnel pourrait aider à réduire la morbi-mortalité périnatale. De même, des conseils diététiques précoces au cours de la grossesse si la glycémie est supérieure ou égale à 0,92 g/l pourraient aider à réduire l'incidence de la macrosomie et ses conséquences sur la santé du futur adulte [14].

### **II.1.c. Protéines et acides aminés**

Le besoin protéique total lié à la grossesse, calculé à partir du gain en protéines sur l'ensemble de la grossesse, est estimé par l'OMS à 925 g, dont plus de la moitié (de l'ordre de 550 g) revient au fœtus et au placenta. Cela représente un besoin supplémentaire relativement faible ; à peine 1,2 g/j au 1<sup>er</sup> trimestre, 6,1 g/j au 2<sup>e</sup> trimestre et 10,7 g/j au 3<sup>e</sup> trimestre, par rapport aux besoins de la femme en dehors de la grossesse (de l'ordre de 50 g/j) [15]. Il a été montré sur modèle animal que les acides aminés peuvent être mobilisés à partir de l'organisme maternel pour compenser une réduction d'apport et en limiter les conséquences délétères sur la croissance fœtale [16].

De plus, un apport en protéines équilibré pour les différents acides aminés joue un rôle crucial pour la croissance fœtale, et la meilleure démonstration en a été apportée par les effets de la grande famine de l'hiver de 1944-1945 aux Pays-Bas. En effet, l'exposition à une carence en calories et un apport azoté insuffisant ont produit non seulement une perte de poids maternel, mais surtout entraîné la naissance de nouveau-nés hypotrophes (perte de 9 % de poids fœtal) dès lors que l'apport calorique était inférieur à 1 500 kcal/j, s'accompagnant également d'une réduction du périmètre crânien, reflet de la croissance cérébrale rapportée de longue date [17].

Les protéines semblent être un élément clé pour le développement du système nerveux central, et une carence protéique prénatale peut ainsi altérer le développement cérébral [18] ; cela suffit à justifier les programmes d'enrichissement alimentaire dans les pays où la prévalence de la dénutrition est élevée. Des méta-analyses ont ainsi montré qu'un régime hyperprotidique augmentait le gain pondéral et la croissance foetale. Mais sur ces 4 essais incluant 1 108 femmes, les données étaient insuffisantes pour démontrer un impact très fort sur la santé du fœtus [19].

Dans une méta-analyse récente, les auteurs montrent qu'un enrichissement de l'alimentation en protéines réduit le risque de RCIU [RR 0,66 [95 % CI 0,49-0,89] de 34 % par rapport au groupe témoin, particulièrement mais pas exclusivement chez les mères dénutries [20].

## **II.2. Empreinte nutritionnelle**

Ainsi, l'une des préoccupations principales de la nutrition pendant la grossesse est de prévenir ou de traiter le retard de croissance intra-utérin (RCIU). En effet, le RCIU accroît la morbi-mortalité périnatale, avec en particulier un risque augmenté d'acidose foetale, de troubles métaboliques (hypoglycémie, intolérance glucidique, hypocalcémie), d'infections, de détresse respiratoire, de troubles digestifs (entérococolite ulcéro-nécrosante) et de prématurité (induite et spontanée). Mais il est associé également à une incidence plus élevée de pathologies chroniques potentiellement graves à l'âge adulte. En effet, non seulement des séquelles neurologiques d'asphyxie périnatale peuvent persister, mais les adultes nés avec un RCIU ont un risque beaucoup plus élevé de développer des pathologies métaboliques (obésité androïde, syndrome métabolique, diabète de type 2) ou cardiovasculaires (hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, infarctus) : ces observations épidémiologiques ont conduit au concept d'empreinte nutritionnelle (théorie de Barker) [21-23]. Bien que les mécanismes responsables de ce phénomène soient débattus, les données de la littérature suggèrent fortement qu'une dénutrition anténatale produit des effets à long terme non seulement sur le développement psychomoteur, mais sur plusieurs autres fonctions de l'organisme. En outre, les enfants nés avec un RCIU reçoivent en routine des formules enrichies en protéines pour assurer une croissance de rattrapage postnatale, et des données récentes suggèrent qu'un rattrapage rapide pourrait encore accroître davantage le risque d'être atteint de désordres métaboliques à long terme chez ces enfants [24].

### II.3. Micronutriments

Certaines suppléments nécessaires pendant la grossesse en acide folique, en vitamine D... sont parfaitement codifiées et font l'objet de recommandations précises [25], qui restent d'ailleurs insuffisamment suivies. Pour d'autres micronutriments, les indications, l'utilité ciblée ou systématique et les modalités d'une supplémentation restent à préciser.

#### *II.3.a. Acide folique : la supplémentation est insuffisante en France*

L'intérêt d'une supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural est parfaitement établi. Elle permet de diminuer de 72 % la fréquence de ces anomalies [26] et a probablement d'autres effets bénéfiques. Les données de la littérature sont plus discordantes sur l'effet de la supplémentation en acide folique, sur l'incidence de la fente palatine ou de la prématurité. La dose recommandée chez la femme enceinte est de 400 µg/j. Cette supplémentation est encore insuffisamment mise en œuvre aujourd'hui. Or dans la mesure où la fermeture du tube neural se fait précocement au cours de la gestation (entre le 14<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour), il est important de renforcer les réserves en acide folique avant même le début de la grossesse. La supplémentation couplée en fer et folates et en micronutriments durant la grossesse peut avoir un effet positif sur le taux d'hémoglobine et sur le poids de naissance (diminution de 16 % du risque d'hypotrophie) [27]. Toutefois, les résultats dans ce domaine sont plus discordants du fait notamment de la difficulté d'établir la relation de cause à effet avec chacun des nutriments contenus dans une formule multi-vitamine.

D'après les données du registre européen Eurocat pour la période 2001-2005, la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural reste relativement élevée en France (14,08 pour 10 000 naissances) [28]. Mais ces chiffres doivent être considérés avec prudence car le niveau de déclaration en France est supérieur à celui d'autres pays européens.

#### *II.3.b. Fer : les recommandations doivent être affinées*

Selon les cultures, les traditions alimentaires et le développement des pays, l'apport de fer est très différent. L'absorption digestive du fer est variable selon les apports et le stade gestationnel [15]. Des estimations des besoins énergétiques ont par ailleurs pu être proposées [29] et l'absorption en fer serait modulée par la carence martiale qui amène à puiser dans les réserves maternelles.

Dans les pays anglo-saxons, une supplémentation de 30 mg/j de fer est systématiquement recommandée au troisième trimestre de la



grossesse pour prévenir la carence martiale. Une supplémentation plus précoce et à des doses supérieures est indiquée en cas de carence avérée. L'OMS de son côté recommande pour toute femme enceinte un complément associant 60 mg de fer et 400 µg d'acide folique.

On sait que les besoins en fer sont de 600 mg à 1 g/j et que l'absorption intestinale du fer augmente au cours de la grossesse. Il a été établi également qu'en Europe 10 à 40 % des femmes enceintes ont un statut martial bas (soit 200 000 femmes en France) et 1 à 3 % d'entre elles présentent une véritable anémie carencielle. Celle-ci a un impact défavorable sur le fœtus et le nouveau-né, multipliant par 3 le risque d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance. Le niveau des réserves en fer chez la femme enceinte est souvent bas en raison aussi des menstruations.

Une méta-analyse Cochrane, portant sur 49 essais qui ont inclus 23 200 femmes, montre qu'une supplémentation prénatale universelle en fer, ou en fer et acide folique, donnée quotidiennement ou de façon hebdomadaire, prévient l'anémie et le déficit en fer à la naissance [30]. Mais cette supplémentation n'a pas d'impact significatif sur la morbi-mortalité maternelle et néonatale (faible poids de naissance, retard de développement, prématurité, infections, hémorragie du post-partum). En France, où la malnutrition n'est pas un sujet de préoccupation officiel, la prévalence des véritables anémies est faible, de l'ordre de 1,5 % au 1<sup>er</sup> trimestre, mais atteint jusqu'à 9 % au 3<sup>e</sup> trimestre [31]. C'est alors le taux de ferritine qui fait l'objet de controverses. En effet, si de 20 % à 67 % des femmes ont, entre le début et la fin de la grossesse, une ferritine basse (< 12 µg/l) [30], la question de la supplémentation systématique de ces femmes se pose légitimement. En effet, si la supplémentation des femmes anémiques a démontré son bénéfice sur la santé du fœtus, de la femme et du futur enfant [30], la supplémentation de la carence en fer sans anémie pourrait avoir aussi un intérêt de santé publique suggérant une révision des recommandations chez la femme enceinte [32]. La supplémentation n'est cependant pas systématisée, car on sait qu'en l'absence de carence martiale une supplémentation en fer pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes et provoquer en particulier une hémococoncentration avec un risque d'HTA maternelle, de prééclampsie et de RCIU [33].

Tout ceci incite donc à une certaine prudence pour une supplémentation systématique en fer dont il faudra définir plus précisément quelles femmes elle doit concerner, à quel moment de la grossesse et pour quelle durée.

### ***II.3.c. Vitamine D : seulement 100 000 UI au 6<sup>e</sup> mois de grossesse ?***

Si la recommandation nationale de supplémenter la femme enceinte au 6<sup>e</sup> mois est déjà ancienne [9], une note de cadrage de la HAS (Haute Autorité de santé) en 2013 (utilité clinique du dosage de la vitamine D, *www.has-sante.fr*) marque la volonté d'évaluation de l'intérêt ou non du dosage de la vitamine D dans certaines situations cliniques dont la grossesse. Cette démarche est issue d'une saisine de la caisse nationale d'assurance maladie avec un objectif de maîtrise des dépenses de santé. Des recommandations internationales [34] listent les indications où le dosage est recommandé. La femme enceinte et allaitante en fait partie. Ces recommandations ne font pas consensus et les Canadiens concluent que le dosage de la vitamine D n'est pas justifié pour une population à risque moyen de déficit en vitamine D [35]. Il est important de savoir que quelques aliments contiennent naturellement de la vitamine D. Il s'agit principalement de poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau...), du jaune d'œuf et de certains champignons. Aux États-Unis, beaucoup d'aliments sont enrichis en vitamine D (lait, céréales, jus d'orange, yaourts, margarines...). En France, l'enrichissement de certains aliments comme le lait, les produits laitiers et les huiles est autorisé mais pas imposé.

La vitamine D est nécessaire pour l'absorption du calcium. Donnée pendant la grossesse, elle a un effet protecteur sur la survenue d'allergie et d'asthme durant l'enfance, et probablement sur l'incidence du diabète de type 1 chez les sujets génétiquement prédisposés. Il existe de plus une corrélation entre le statut de carence maternelle en vitamine D et le risque d'hypocalcémie néonatale [36].

D'après des études anciennes mais également récentes, la vitamine D pourrait avoir un rôle préventif vis-à-vis de la prééclampsie et du retard de croissance intra-utérin et un effet favorable sur la glyco-régulation [37-39].

Les doses habituelles sont de 200 à 400 UI/j ; des doses plus élevées sont a priori sans danger pour le fœtus. La solution la plus pratique consiste à donner une dose unique 100 000 UI de vitamine D au 6<sup>e</sup> mois de grossesse. Des travaux sont en cours pour mieux évaluer le statut vitaminiq ue chez la femme enceinte. L'absence d'effet délétère rapporté des traitements et le bénéfice potentiel militeraient en faveur d'une supplémentation plus précoce et plus fréquente.

### ***II.3.d. Calcium : les indications de la supplémentation restent à préciser***

Le calcium a des effets démontrés sur l'incidence de l'HTA gestationnelle et de la prééclampsie dans les zones où les femmes ont

globalement un régime carencé en calcium. Dans ce contexte, une supplémentation en calcium de 1 g/j divise par deux le risque de prééclampsie. [40]. Le bénéfice de la supplémentation est en revanche moins certain dans les zones où le régime des femmes est suffisamment riche en calcium. Enfin, dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo menée par l'OMS [41] auprès de 8 325 femmes dont les apports alimentaires en calcium étaient inférieurs à 600 mg/j, une supplémentation en calcium de 1,5 g/j donnée à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse n'a pas eu d'effet significatif par rapport au placebo sur la fréquence de la prééclampsie, mais elle a permis d'en réduire la sévérité et de diminuer la mortalité néonatale.

Actuellement, les indications et les modalités de la supplémentation en calcium pendant la grossesse restent mal définies. Les recommandations dans ce domaine évolueront très probablement dans les années à venir.

### ***II.3.e. Iode : une supplémentation dans les zones carencées***

La carence en iode pendant la grossesse majore le risque de fausse couche (le risque est multiplié par 2 si le taux de TSH est > 2,5 mU/l) [42] et a un impact sur le développement cognitif de l'enfant. Dans les pays où la carence iodée est endémique, l'OMS recommande une supplémentation en iode de 200 à 250 µg/j pendant la grossesse [43], c'est le cas de la France. Cette supplémentation n'est pas préconisée dans les pays où le sel est iodé. Actuellement en France, la supplémentation périconceptionnelle en iode ne fait pas partie des recommandations en obstétrique mais elle est recommandée par les endocrinologues [44, 54-56]. Une supplémentation en période périconceptionnelle, et probablement en début de grossesse, paraît être une mesure cohérente et utile particulièrement dans les zones carencées, donc il faut le faire en France.

### ***II.3.f. Magnésium, vitamine A, zinc : aucun argument en faveur d'une supplémentation***

Pour le magnésium tout reste à démontrer ; il n'existe aucune preuve de l'effet bénéfique d'une supplémentation pendant la grossesse [45].

La vitamine A est potentiellement tératogène et n'a pas d'indication pendant la grossesse.

Il n'existe pas non plus d'élément probant en faveur d'une supplémentation en zinc [46].

### ***II.3.g. DHA : utilité ou mode ?***

L'intérêt au cours de la grossesse d'une supplémentation en acide docosahexaénoïque (DHA), qui est un composant des membranes neurales et rétinienne, n'est pas totalement démontré. Le bénéfice pour le futur bébé est essentiellement sensoriel. Ainsi depuis quelques années, des sociétés savantes préconisent un apport d'au moins 200 mg/j de DHA pendant la grossesse [47].

## **II.4. Nutriments : les recherches en cours sur les acides aminés**

Il a été montré sur des modèles animaux qu'une restriction protéique durant la gestation conduit à un retard de croissance intra-utérin dans lequel des altérations des transferts placentaires des acides aminés jouent un rôle clé. Le défaut de remodelage vasculaire utérin lié à un défaut d'invasion trophoblastique aboutit à ces RCIU vasculaires qui peuvent se compliquer d'éclampsie, d'HTA, de CIVD avec un risque accru de mortalité maternelle. Il existe dans ces situations un défaut de production du NO qui est normalement synthétisé à partir de la L-arginine. Des études montrent que l'administration de l'arginine chez la femme enceinte augmente le poids fœtal dans les RCIU tardifs, inférieurs au 10<sup>e</sup> percentile [48] ; elle réduirait l'index de pulsatilité utérin qui est un facteur prédictif du risque vasculaire. Dans les situations de prééclampsie, l'arginine est un agent prometteur et permettrait de diminuer le recours aux anti-HTA, d'améliorer la vascularisation fœto-placentaire, de prolonger la durée de gestation et d'améliorer les critères néonataux [49]. Un essai randomisé contrôlé, en aveugle contre placebo sur 672 femmes entre 14 et 32 SA à haut risque de prééclampsie, montre une réduction significative de l'incidence de la prééclampsie et de l'éclampsie dans le groupe L-arginine/anti-oxydants par rapport au placebo (RR 0,17 ; 95 CI 0,12-0,21) [50]. L'effet dépend du stade de la grossesse au moment où commence la supplémentation, avec une diminution significative du risque seulement quand elle est débutée avant 24 semaines. Dans un autre essai randomisé en double aveugle portant sur des RCIU sévères (< 3<sup>e</sup> percentile), nous avons montré que l'administration orale trop tardive d'arginine sur des RCIU vasculaires avérés reste sans impact sur le poids fœtal ou sur les critères de bien-être néonataux [51]. Notre intérêt se porte aujourd'hui sur la citrulline qui, par sa transformation en arginine, est également un fournisseur de NO ; elle est plus efficace que l'arginine dans l'apport de NO [52] et a un rôle anabolisant « protéinogène » démontré, améliorant le bilan azoté chez l'homme sain comme chez le rat dénutri [53].

Récemment, nous avons montré, dans un modèle classique de RCIU induit par un régime restreint en protéines chez la rate gestante, que la supplémentation soit en citrulline, soit en arginine, stimule la croissance fœtale de façon modeste (+ 6 %) mais significative ( $p < 0,02$ ). Ces résultats partiels suggèrent que la citrulline simule la croissance fœtale dans un modèle de RCIU et que les acides aminés ayant un rôle nutritionnel mais également vasculaire par leur action donneur de NO restent une voie prometteuse pour améliorer la santé *in utero* des fœtus à risque de restriction de croissance.

## Bibliographie

- [1] [www.inserm.fr/content/download/.../nutrition\\_herberg\\_juin2000.pdf](http://www.inserm.fr/content/download/.../nutrition_herberg_juin2000.pdf). Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France - Inserm.
- [2] World Health Organization. Development of indicators for monitoring progress towards health for all by the year 2000. Health for all Series 1981;4.
- [3] Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirement. Washinton DC: National Academies Press 2006.
- [4] Cogswell ME, Scanlon KS, Fein SB, Schieve LA. Medically advised, mother's personal target, and actual weight gain during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:616-22.
- [5] Nielsen JN, O'Brien KO, Witter FR *et al.* High gestational weight gain does not improve birth weight in a cohort of African American adolescents. *Am J Clin Nutr* 2006;84:183-9.
- [6] Jansson T, Powell TL. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? - A Review. *Placenta* 2006;27:S91-S97.
- [7] Programme national nutrition santé - 2011-2015 - Ministère des Affaires sociales et de la Santé. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) > ... Programme national nutrition santé - 2011-2015.
- [8] Prentice AM, Spaaij CJ, Goldberg GR *et al.* Energy requirements of pregnant and lactating women. *Eur J Clin Nutr* 1996;S1:S82-110.
- [9] Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481-7.
- [10] Katz J, Lee AC, Kozuki N *et al.* Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. Velaphi SC, Victora CG, Watson-Jones D, Black RE; the CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. *Lancet* 2013;S0140-6099:3-9.
- [11] Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A *et al.* The Lancet Nutrition Interventions Review Group, and the Maternal and Child Nutrition Study

- Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013;S0140-660996-4.
- [12] International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids website. Adequate Intakes/Recommendations Table. Available online: <http://www.issfal.org/statements/adequate-intakes-recommendation-table>.
- [13] Gould JF, Smithers LG, Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;97:531-44.
- [14] Collège national des gynécologues et obstétriciens français ; Société francophone du diabète. Le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S139, S338-42.
- [15] Ayoubi JM *et al.* Nutrition et femmes enceintes. *EMC Gyn Obst* 2012;5-042-A-10.
- [16] McNeill DM, Slepetic R, Ehrhardt RA, Smith DM *et al.* Protein requirements of sheep in late pregnancy: partitioning of nitrogen between gravid uterus and maternal tissues. *J Anim Sci* 1997;75:809-16.
- [17] Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res* 1975;9:70-6.
- [18] Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:471-83.
- [19] Kramer MS. Withdrawn: nutritional advice in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000149.
- [20] Imdad A, Bhutta ZA. Maternal nutrition and birth outcomes: effect of balanced protein-energy supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:178-90.
- [21] Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM *et al.* Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
- [22] Barker DJP, Osmond C, Golding J *et al.* Growth *in utero*, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J* 1989;298:564-7.
- [23] Barker DJ. Growth *in utero* and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1996;54(2):S1-7.
- [24] Stettler N, Stallings VA, Troxel AB *et al.* Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005 19;111:1897-903.
- [25] Collège national des gynécologues et obstétriciens français ; Société francophone du diabète. Les suppléments en cours de grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26(3):49-130.
- [26] Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Withdrawn: periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001056.
- [27] Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera J. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008;371:243-60.
- [28] <http://www.eurocat-network.eu>.
- [29] Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr* 2005;8:1010-27.
- [30] Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folate acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 4:CD004736.
- [31] Hininger-Favier I, Hercberg S. La carence en fer en France : prévalence et prévention. *Bull Acad Natl Med* 2005;189:1623-30.
- [32] Domellöf M, Thorsdottir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5<sup>th</sup> Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57:21667.
- [33] Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1285S-7S.
- [34] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA *et al.* Endocrine Society, evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- [35] Ontario Health Technology Advisory Committee. OHTAC recommendation. Clinical utility of vitamin D testing. Toronto: OHTAC; 2010. [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec\\_vitamin%20D\\_201002.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_vitamin%20D_201002.pdf).
- [36] Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect

of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2013;29:1-6.

[37] Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1828-33.

[38] Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD : "Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia". *Am J Obstet Gynecol*. 2011 204; 556.e1-4.

[39] Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1092-102.

[40] Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001059.

[41] Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M *et al*. World Health Organization Calcium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia Trial Group. World health organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:639-49.

[42] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-8.

[43] Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:668S-72S.

[44] Caron P. Prevention of thyroid disorders in pregnant women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38:574-9.

[45] Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000937.

[46] Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000230.

[47] Koletzko B, Lien E, Agostoni C *et al*. World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36:5-14.

[48] Xiao XM, Li LP. L-arginine treatment for asymmetric fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:15-8.

[49] Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the fetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99:146-52.

[50] Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S *et al*. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;19:342.

[51] Winer N, Branger B, Azria E *et al*. L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr* 2009; 28:243-8.

[52] Lassala A, Bazer FW, Cudd TA, Li P, Li X, Satterfield MC, Spencer TE, Wu G. Intravenous administration of L-citrulline to pregnant ewes is more effective than L-arginine for increasing arginine availability in the fetus. *J Nutr* 2009;139:660-5.

[53] Cynober L, Moinard C, De Bandt JP. *Clin Nutr* 2010;29:545-551.

[54] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543-65.

[55] Luton D, Alberti C, Vuillard E, Ducarme G, Oury JF, Guibourdenche J. Iodine deficiency in northern Paris area: impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS One*. 2011 Feb 16;6(2):e14707.

[56] Luton D. RPC internationales de The Endocrine Society : thyroïde et grossesse - Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. Mises à jour du CNGOF 2013.

