

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS*

SUPPLÉMENTATION AU COURS DE LA GROSSESSE

**Recommandations pour la pratique clinique
Paris, 5 décembre 1997**



Promoteur :

M. TOURNAIRE (*CNGOF*).

Comité d'organisation :

G. BOOG (*CNGOF*), J.-L. BRESSON (*Société de Nutrition de Langue Française*), N. BRION (*Société Française de Thérapeutique*), E. ÉLÉFANT (*Association Française de Tératologie*), F. GOFFINET (*Méthodologiste*), PH. DE MAZANCOURT (*Société Française de Biochimie*), G. OLIVE (*Société Française de Pharmacovigilance*), H.-J. PHILIPPE (*CNGOF*), G. PUTET (*Société Française de Médecine Périnatale*), M. ROMON (*Société de Nutrition de Langue Française*), M. TRILLER (*Association Dentaire de France*).

Groupe de travail :

G. BOOG (Président), J.-L. BRESSON (coordonnateur), N. BRION, E. DE CAFARELLI, E. DRAHI, E. ÉLÉFANT, M. FAVIER, I. HININGER, F. GOFFINET, H. LOGEROT-LEBRUN, A.-M. OBRY-MUSSET, H.-J. PHILIPPE (coordonnateur), G. POTIER DE COURCY, M. ROMON, P. SACHET, B.-L. SALLE.

Lecteurs :

PH. BLOT, R. CALDERA, J.-C. COLAU, F. COLLET, P. FOUCAUD, R. FRYDMAN, F. GOLD, S. HERCBERG, G. OLIVE, P. LEQUIEN, A. LORDIER, D. MAGNIOL, N. MATET, P. DE MAZANCOURT, G. MIGNOT, J. REY, M. RZEWSKI, J.-M. THOULON, A. TREISSER, S. UZAN, P. VALEIX, M. VIAL, F. ZEGHOUD.

COLLÈGE NATIONAL

DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

20, rue Armagis – 78105 SAINT-GERMAIN-EN-LAYE CEDEX

Téléphone : 01 39 21 49 85 – Télécopie : 01 43 21 49 87

AVANT-PROPOS

Ces recommandations ont été organisées conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM).

La méthodologie a comporté 5 étapes : choix du sujet par le promoteur, décision de la nature des questions et du choix des experts par le comité d'organisation, analyse de la littérature (en définissant le **niveau de preuve scientifique**¹) par les experts qui établissent des recommandations provisoires, analyse des conclusions par des lecteurs, enfin rédaction puis diffusion du document de synthèse définitif.

Au cours de la grossesse, les prescriptions systématiques sont actuellement très fréquentes : fer, fluor, polyvitamines, veinotoniques, pommade anti-vergetures... de telle sorte que ces prescriptions deviennent soit automatiques, soit induites par une demande des femmes.

Il nous a semblé que ces pratiques méritaient une évaluation, puis des recommandations en raison de leur large utilisation. La littérature est riche sur ces sujets et les conclusions ont été fondées sur un niveau de preuve souvent élevé.

Nous envisagerons deux catégories de situations :

1. Les supplémentations systématiques;
2. Des situations particulières pouvant justifier une supplémentation ou un traitement curatif ou préventif de pathologies maternelles ou fœtales.

1. Niveau de preuve scientifique :

Classification relative à l'efficacité d'une intervention médicale, établie par le *Groupe canadien sur l'examen médical périodique*

(N.P.1) : Preuves obtenues d'au moins un essai clinique randomisé de la façon appropriée.

(N.P.2) : Preuves obtenues d'essais cliniques bien menés, sans randomisation.

(N.P.3) : Preuves obtenues d'études de cohorte ou de cas-témoins bien menées, de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.

(N.P.4) : Preuves obtenues de séries chronologiques multiples, avec ou sans intervention. On peut ainsi considérer les résultats marquants d'essais sans témoins, tels qu'avec la pénicilline dans les années 1940.

(N.P.5) : Preuves fondées sur la base d'opinions expertes reconnues, à partir de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de Comité d'experts.

NB : Un niveau de preuve sera associé à chacune des conclusions importantes afin que le poids de cette affirmation puisse être apprécié par le lecteur.

Les textes des experts sont publiés dans le supplément n° 3 de 1997 du *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*.

I. SUPPLÉMENTATION SYSTÉMATIQUE

A. Situation du problème

Les besoins au cours de la grossesse sont estimés d'après les quantités de nutriments (graisses, protéines, calcium, fer, etc.) déposées dans l'organisme fœtal, le placenta et l'organisme maternel, auxquelles s'ajoutent, pour l'énergie, les coûts de maintenance de l'unité fœto-placentaire et de l'organisme maternel.

Ces données sont généralement majorées pour tenir compte de la biodisponibilité et des variations inter-individuelles, puis exprimées sous la forme de recommandations quotidiennes, soit uniformément réparties sur la durée de la gestation, soit adaptées à chaque trimestre en fonction de la vitesse de croissance fœtale.

Les valeurs obtenues représentent donc, pour chacun des nutriments considérés, la quantité qu'il faudrait théoriquement fournir en plus de l'alimentation habituelle pour couvrir l'ensemble des besoins de la grossesse.

Toutefois, ces résultats ne tiennent aucun compte de l'efficacité avec laquelle le placenta tire parti des réserves maternelles, ni du rôle tampon que celles-ci peuvent jouer entre les besoins du fœtus et les fluctuations des ressources alimentaires. Pourtant, le contrôle précis des transferts materno-fœtaux constitue une puissante barrière de sécurité. Ainsi, le « statut » en fer, en calcium ou en vitamine A des nouveau-nés reste, dans de larges limites, indépendant de celui de leur mère.

Ce mode de calcul néglige aussi les capacités d'adaptation de l'organisme maternel, alors que le métabolisme de certains nutriments est profondément affecté par la grossesse. Par exemple, les bilans nets de l'azote et du calcium deviennent positifs dès le deuxième trimestre de la gestation. De la même façon, l'absorption intestinale du fer augmente pour atteindre au cours des derniers mois des valeurs 5 à 9 fois plus élevées qu'en début de grossesse. La plupart de ces modifications

sont acquises au cours du deuxième trimestre, voire dès le premier, c'est-à-dire à un moment où les besoins du fœtus sont encore très modestes ou négligeables. Une part importante des besoins serait donc couverte grâce à un « ajustement anticipé » du métabolisme maternel, permettant la constitution de réserves mobilisables au cours du dernier trimestre, lorsque la croissance fœtale est la plus rapide.

Les apports quotidiens recommandés actuels apparaissent bien éloignés des réalités physiologiques et, par conséquent, surévaluent les besoins réels. Tout indique aujourd'hui que les mécanismes d'adaptation permettent à des femmes bien nourries, en bonne santé, ayant à leur disposition une alimentation variée, de mener une grossesse normale à son terme sans autres ressources que celles que procure l'augmentation spontanée de leur consommation alimentaire.

B. Besoins en énergie et en protéines

Le problème posé par la surévaluation des **besoins énergétiques** est illustré par deux observations. D'une part, les femmes bien portantes vivant dans des pays favorisés conduisent des grossesses parfaitement normales, alors que leur consommation énergétique n'atteint pas la moitié des coûts théoriques de la gestation, même après correction des erreurs propres aux enquêtes alimentaires. D'autre part, les femmes de nombreux pays en développement demeurent capables de mener leur grossesse de façon satisfaisante, en dépit de restrictions alimentaires.

L'hiatus considérable entre le coût théorique de la grossesse et la quantité d'énergie effectivement consommée pour y faire face n'est pas dû aux dépenses induites par la croissance fœto-placentaire et par le développement de l'utérus et des glandes mammaires, qui ne représentent que 11 000 à 12 000 Kcal, soit l'équivalent de 45 Kcal par jour (ou 2 % de la dépense énergétique), si l'on admet qu'elles sont réparties uniformément sur l'ensemble de la grossesse (N.P.3). Il pourrait s'expliquer par une adaptation physiologique spécifique permettant une utilisation de l'énergie disponible beaucoup plus efficace qu'il n'est généralement admis.

Le principal gisement d'économies se trouve probablement dans la modulation du métabolisme de base (MB) au cours de la gestation. Le MB augmente à partir de la 24^e semaine pour atteindre, vers 36 semaines, des valeurs supérieures de 20 % (+ 300 à 400 Kcal/j) aux mesures réalisées avant la grossesse. À ce moment, 90 % des réserves de graisses qui seront accumulées jusqu'au terme sont déjà constituées. En outre, certaines femmes, notamment les plus minces, réduisent leur MB dans d'importantes proportions dès le début de la grossesse. L'épargne ainsi réalisée

compense, en grande partie, l'augmentation observée en fin de grossesse. La limite de cette faculté d'adaptation correspond à un apport de l'ordre de 1600 Kcal/j, en deçà duquel la croissance fœtale peut être compromise, surtout si la restriction intervient au cours du dernier trimestre. Cela explique que toutes les tentatives de supplémentation énergétique réalisées dans les pays développés aient abouti à des résultats équivoques ou nuls, dès lors que les femmes qui en bénéficiaient n'étaient pas notoirement mal nourries. La prescription systématique d'un supplément serait d'autant moins justifiée qu'elles augmentent spontanément leur ration d'à peu près 300 Kcal/j en fin de grossesse. En France, la consommation moyenne des femmes enceintes se situe entre 2200 à 2800 Kcal/j (N.P.4).

Le besoin en **protéines** est calculé d'après les quantités déposées dans le fœtus et ses annexes, ainsi que dans l'organisme maternel. Cela représente 925 à 990 g de protéines de la conception au terme. La rétention s'effectue selon un rythme croissant de 0,7 g/j pendant le premier trimestre, à 3,3 puis 5,8 g/j, au cours des second et dernier trimestres. Après correction en fonction de la variabilité des poids de naissance et de l'efficacité de conversion des protéines alimentaires en protéines tissulaires, on peut prédire que des apports de protéines de 1,3 g/j, 6,1 g/j et 11 g/j, en sus de l'apport de base (0,75 g/kg/j), sont suffisants pour couvrir les besoins de la grossesse lors des premier, second et dernier trimestres, respectivement. En tenant compte de l'accroissement du besoin de maintenance lié à l'augmentation de la masse maigre, l'apport de sécurité pour une femme de 60 kg est de 47, 52 et 61 g/j pour chaque trimestre de la grossesse. Toutes les études de consommation alimentaire réalisées dans les pays développés indiquent que l'apport moyen dépasse largement ces valeurs. Il en est de même en France, où la consommation moyenne est comprise entre 85 et 95 g/j, et en majorité constituée de protéines d'origine animale, de haute valeur biologique (N.P.3). Une alimentation végétarienne utilisant judicieusement la combinaison de différentes sources de protéines couvrirait tout aussi efficacement les besoins de la grossesse en dehors de la couverture des besoins en fer, vitamine B12 et calcium.

Dans ces conditions, toute recommandation quantitative ou qualitative serait futile, surtout si l'essentiel des protéines est d'origine animale.

C. Besoins en fer et minéraux

Fer

Le contenu en fer d'un fœtus de 20 semaines n'est que de 30 mg, mais il atteint environ 270 mg chez le nouveau-né à terme et en bonne

santé. Ceci ne constitue, toutefois, qu'une faible fraction des besoins de la grossesse, le total étant de l'ordre de 850 mg. Dans l'alimentation de type occidental, la viande, le poisson, les céréales et les fruits en représentent les principales sources. Si le fer hémérique (40 % du fer contenu dans les tissus animaux) est relativement bien absorbé (30 à 40 %), l'absorption du fer d'origine végétale ne dépasse pas 5 %. Son coefficient moyen d'absorption pour un régime varié est donc de 10 à 15 %. Compte tenu des apports alimentaires moyens, qui ne représentent que 10 à 15 mg/j en France, on pourrait considérer que l'ensemble des femmes enceintes est exposé au risque de carence martiale (N.P.4). Ce serait méconnaître l'importante augmentation des capacités de l'absorption intestinale du fer qui se manifeste au cours de la grossesse. Elle concerne aussi bien le fer hémérique que le fer minéral. Elle n'est pas la conséquence d'une anémie, mais constitue une réponse physiologique à la diminution concomitante des réserves maternelles. Cette adaptation devrait permettre de faire face aux besoins supplémentaires, notamment en deuxième partie de grossesse où ils atteignent 3 à 6 mg/j, selon l'état des réserves préexistantes. Ainsi, la couverture des besoins serait acquise à des niveaux d'apports tout à fait comparables à ceux observés dans la population générale française, à la seule condition que la ration alimentaire soit suffisante (> 2000 Kcal) et variée, sans exclusion des aliments d'origine animale (N.P.4).

Une tolérance médiocre des parturientes aux hémorragies de la délivrance et aux interventions chirurgicales fait aussi partie des risques classiques de l'anémie. La nécessité d'un recours plus fréquent à des transfusions a aussi été mise en avant, mais ces inquiétudes ne reposent sur aucune étude sérieuse.

L'effet de la carence martiale en début de grossesse, sur l'issue de la grossesse, est un peu mieux étayé. Les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'enfants de faible poids sont respectivement 2,5 et 3 fois plus élevés chez les femmes présentant une anémie ferriprive que chez celles ayant une anémie d'une autre cause, suggérant que c'est bien la carence en fer et non l'anémie qui en est responsable. L'existence de saignements augmente aussi les risques d'accouchement prématuré et la conjonction des deux facteurs est additive, le risque étant alors multiplié par 5, mais l'anémie découverte après 28 semaines, c'est-à-dire correspondant à une carence gravidique, apparaît dépourvue de conséquences néfastes. De plus, l'anémie du post-partum n'est pas liée au statut martial au cours du troisième trimestre (N.P.3).

Les conséquences d'une carence de la mère sur le statut en fer du nouveau-né sont minimes, si elles existent. En effet, aucun argument n'indique que les nouveau-nés de mères carencées soient exposés au même risque. Au contraire, les réserves néonatales semblent tout à

fait comparables, que les mères aient été carencées, en équilibre, voire même supplémentées en fer. Il n'a d'ailleurs jamais pu être démontré que la supplémentation en fer améliore en quoi que ce soit la santé du fœtus et du nouveau-né, en dépit de la correction des index hématologiques maternels.

En conclusion, il n'y a aucune justification à la supplémentation systématique en fer des femmes enceintes.

Calcium, phosphore et vitamine D

Avant la naissance à terme, le fœtus accumule près de 30 g de calcium et 15 g de phosphore. L'accrétion calcique se fait essentiellement en fin de grossesse (20 g de calcium et 10 g de phosphore) et on estime qu'elle est de l'ordre de 200 mg/j au cours du troisième trimestre. Les recommandations concernant l'apport calcique au cours de la grossesse varient d'un pays à l'autre et se situent entre 750 et 1200 mg/j de calcium élément. En France, la consommation moyenne des femmes enceintes est de l'ordre de 700 à 1100 mg/j (N.P.5). L'absorption intestinale du calcium augmente dès le début de la grossesse. En conséquence, le bilan calcique est positif tout au long de la gestation (150 à 200 mg/j). L'adaptation de l'absorption intestinale, avec la mobilisation du calcium osseux maternel, suffit à couvrir les besoins.

Il est donc inutile de recommander aux femmes enceintes d'augmenter leurs apports alimentaires en calcium, surtout si leur consommation de lait et de produits laitiers est quotidienne.

La vitamine D et surtout la 25OH-D sont l'objet d'un transfert transplacentaire actif. Il existe une étroite corrélation entre la concentration plasmatique de 25OH-D de la mère et celle du cordon. À l'inverse du calcium et du phosphore, les concentrations de 25OH-D sont plus élevées chez la mère que chez le fœtus, surtout lorsque les taux maternels sont normaux ou élevés. Les concentrations du fœtus se rapprochent de celles de sa mère lorsque les taux maternels de 25OH-D s'abaissent. En revanche, il n'y a pas de corrélation entre les concentrations de la 25OH-D du sang maternel et celles du cordon, le composé trihydroxylé ne franchissant pas, ou mal, la barrière placentaire. La régulation de sa synthèse est donc propre à l'unité fœto-placentaire. Les femmes enceintes présentent donc un déficit en vitamine D en fin de grossesse, surtout quand celle-ci se situe en hiver ou au début du printemps, même dans des villes aussi ensoleillées que Marseille ou Nice. Il existe d'ailleurs une relation entre ce mauvais statut vitaminiq ue et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale tardive, et même précoce. La supplémentation en vit. D a permis de réduire la fréquence des hypocalcémies néonatales de 5,1 à 1,9 %, la différence étant encore plus marquée au cours de l'hiver où

la fréquence chute de 7,7 à 2,4 %. Enfin, les femmes les plus carencées peuvent développer, durant la grossesse, une ostéomalacie symptomatique, dont on ignore encore le rôle dans l'apparition d'une ostéoporose post-ménopausique. Il est donc indispensable d'assurer aux femmes enceintes le meilleur statut vitaminique D possible, particulièrement au cours du troisième trimestre et pendant les mois en « r ». Même si l'ensoleillement joue un rôle essentiel, les conditions éminemment variables de vie, de climat, de latitude et de pollution atmosphérique interdisent de compter sur la seule exposition aux UV solaires (N.P.2). Les apports recommandés ont été fixés à 10 mg/j (400 UI/j). Toutefois, cette dose n'est pas suffisante si la supplémentation n'est pas entreprise dès le début de la grossesse. Lorsqu'elle n'est faite qu'au troisième trimestre, 1000 UI/j sont alors nécessaires. Les mêmes résultats peuvent être obtenus par une dose unique de 100000 UI administrée au début du sixième ou septième mois, mais il faut exclure les doses de charge plus élevées, en raison de leur toxicité potentielle.

En conclusion, il est recommandé de prescrire une dose unique de 100000 UI de vitamine D au début du septième mois.

Fluor

La responsabilité du fluor dans les dystrophies de l'émail observées dans certaines communautés et son rôle dans la prévention de la carie dentaire sont reconnus depuis près d'un demi-siècle. En dépit de ce fait, la carie est encore, aux yeux de l'OMS, le 3^e fléau mondial et touche la plupart des adultes de ce pays. Sa fréquence, tant au niveau des dents de lait que des dents permanentes, a sensiblement diminué au cours des dix dernières années en France, une évolution qui est liée à l'utilisation accrue de fluor sous ses diverses formes (N.P.1). Aisément absorbé par l'intestin, le fluor passe le placenta, mais est dépourvu d'effet tératogène. Il se fixe électivement dans les tissus calcifiés, les ions F⁻ se substituant à certains radicaux hydroxylés pour former des cristaux mixtes d'hydroxy-apatite et de fluoro-apatite. Au niveau des dents, l'incorporation du fluor se fait pendant le processus de calcification, puis par échange ionique avec le milieu buccal, dès l'éruption dentaire. La minéralisation de la couronne des dents temporaires débute vers le 4^e mois de gestation, alors que celle des dents permanentes ne commence que vers la naissance et se poursuit jusque vers l'âge de 12-13 ans.

L'administration de fluor à la femme enceinte ne pourrait donc avoir d'effet que sur les dents de lait. Toutefois, l'incorporation de fluorures lors de la minéralisation n'est pas stable, en raison des échanges qui s'instaurent au niveau de l'émail dès l'éruption des dents (N.P.2). Les échanges ioniques, qui se poursuivent tout au long de la vie, expliquent

que la teneur en fluor des dents soit la plus élevée dans les couches superficielles de l'émail, dont il diminue la solubilité aux acides, favorise la reminéralisation et interfère avec l'adhérence et le métabolisme de la plaque dentaire, renforçant la résistance à la carie.

L'efficacité de la prévention des caries par l'administration systématique de fluor dès la naissance et jusqu'à 12 ans au minimum, est parfaitement étayée et donc recommandée mais il n'existe actuellement aucune preuve que l'administration de fluor à la mère dès le 3^e mois de la grossesse comporte un bénéfice supplémentaire pour les dents de son enfant.

Magnésium

Le nouveau-né à terme contient à peu près 1 g de magnésium. Pendant la grossesse, la magnésémie maternelle décroît progressivement pour atteindre les valeurs les plus basses au dernier trimestre et remonter après l'accouchement. Il est admis que ces variations sont en rapport avec l'hémodilution physiologique. Si l'on tient compte de ce facteur, la quantité totale de magnésium dans le plasma augmente ou reste inchangée pendant toute la grossesse, le magnésium érythrocytaire restant constant ou diminuant légèrement. Quoi qu'il en soit, la concentration du magnésium dans le sang du cordon est plus élevée que chez la mère, traduisant vraisemblablement un transport actif par le placenta. L'absorption du magnésium est inversement proportionnelle aux apports, mais on estime à 50 % la quantité moyenne de magnésium alimentaire absorbé. Sur la base des apports réels observés en France (environ 250 mg/j) et d'une rétention maternelle de 10 %, la quantité de magnésium disponible serait largement suffisante (7 g) pour faire face à la demande fœtale et à la croissance des tissus maternels. D'autre part, les résultats de la supplémentation (100 à 350 mg/j) sur les complications gravidiques (pré-éclampsie, hypotrophie, toxémie, prématurité) sont très discordants (N.P.1).

Il n'existe donc aucune justification à la supplémentation systématique en magnésium au cours de la grossesse.

Iode

Au cours de la grossesse et de la lactation, les besoins en iode sont augmentés de 50 µg/jour, les besoins journaliers se situant entre 150 et 200 µg/jour. La manifestation clinique de la déficience d'apport est la présence d'une hyperplasie thyroïdienne plus ou moins importante pouvant se traduire par l'apparition d'un goitre.

L'ETA (*European Thyroid Association*) a classé en 1985 la France dans les pays où « existe au niveau régional ou national un problème de goitre endémique ».

La grossesse et la lactation contribuent donc à l'apparition ou à l'aggravation des situations de déficiences faibles à modérées. Les états de carence sévère restent néanmoins exceptionnels.

Dans ces états de déficience légère à modérée, une augmentation des apports en iode dès le début de grossesse prévient ou atténue fortement les anomalies morphologiques et fonctionnelles chez la mère et chez le nouveau-né. **Cette correction doit résulter en premier lieu d'un conseil nutritionnel privilégiant les sources essentielles en iode (lait, poisson, œufs, utilisation d'un sel enrichi en iode).**

Une recommandation de supplémentation de 100 à 150 µg/jour sous forme médicamenteuse ne doit être envisagée que dans des situations de risque de carence avérée (zones à risque : régions traditionnelles françaises du goitre endémique, populations ou groupes à risque : les immigrés, surtout de la zone sub-saharienne — Mali).

NB : Il importe de souligner les risques liés aux surcharges en iode, résultant de l'utilisation de produits riches en iode lors de l'accouchement, pouvant entraîner en particulier chez le prématuré des troubles sévères de la fonction thyroïdienne.

D. Oligo-éléments

Zinc

La supplémentation systématique des femmes enceintes n'a aucun effet sur l'issue de la grossesse. Une alimentation équilibrée, suffisamment riche en protéines animales, fournit un apport suffisant. Un apport supplémentaire ne serait donc justifié que chez des femmes végétariennes ou végétaliennes, en prenant garde aux interférences existant entre métabolisme du zinc et du fer.

Il n'existe pas d'arguments pour prescrire une supplémentation en zinc.

Cuivre et sélénium

Aucune étude n'a démontré de trouble chez la femme enceinte qui soit imputable à une carence en sélénium. En France, il est difficile d'apprécier l'apport quotidien moyen, **il n'y a pas donc lieu d'en fournir en supplément.**

E. Vitamines

Acide folique (vitamine B9) et complexes polyvita-minés

L'association entre la grossesse et l'anémie mégaloblastique répondant à l'administration de levure de bière est connue depuis très longtemps. Ce type d'anémie peut toucher jusqu'à 25 % des femmes enceintes non supplémentées en folates dans les pays en développement et 2,5 à 5 % dans les pays industrialisés. Mais les carences infra-cliniques sont beaucoup plus fréquentes, pouvant toucher 25 % des femmes dans les pays développés et jusqu'à 50 % dans les pays en développement.

Une baisse des folates sériques et érythrocytaires se produit presque constamment au cours de la grossesse chez les femmes non supplémentées. Elle est en partie due à l'hémodilution, mais elle traduit aussi des modifications métaboliques liées à la grossesse. Le catabolisme de l'acide folique est considérablement accru, suggérant que la carence ne s'explique pas seulement par les transferts à l'unité fœto-placentaire, dont la teneur ne dépasse pas 800 mg à terme. Le degré de la carence dépend à l'évidence de l'importance des réserves en début de grossesse. Dans les sociétés occidentales, un tiers des femmes au moins ont des taux de folates érythrocytaires abaissés dès le début de leur grossesse. En France, la consommation moyenne des femmes enceintes est de l'ordre de 300 µg/j, pour des apports quotidiens recommandés généralement estimés à 400 µg/j (N.P.5). Cependant, tout conseil diététique à ce sujet serait illusoire, dans la mesure où l'on ne peut attendre d'amélioration à court terme du statut vitaminique de la seule augmentation des folates alimentaires. La baisse de la concentration de folates peut, par contre, être évitée par une supplémentation de 100 µg/j d'acide folique. Chez des femmes commençant leur grossesse avec des réserves en folates un peu insuffisantes, le déficit en folates pourrait donc être prévenu par des apports équivalents à 200 µg/j d'acide folique.

Les conséquences de la carence en folates sur l'issue de la grossesse sont discutées. En effet, il est difficile d'isoler ses effets propres de ceux des autres carences nutritionnelles qui lui sont fréquemment associées dans les milieux défavorisés. La carence en acide folique pourrait expliquer un certain nombre de naissances prématurées. Le statut en folates est moins bon chez les femmes ayant donné naissance à des enfants de faible poids de naissance et la prescription de 350 µg/j d'acide folique à partir du 6^e mois allonge d'une semaine la durée de la grossesse et augmente proportionnellement le poids de naissance. L'incidence de la prématurité a d'ailleurs été trouvée réduite après supplémentation en acide folique (5 mg/j) chez les femmes dont l'alimentation est pauvre en folates.

Les conséquences de la carence en folates sur le développement fœtal sont beaucoup mieux établies. Un retard de croissance intra-utérin et différentes malformations peuvent être induits expérimentalement par l'administration d'antifoliques, notamment des fentes labiales et labio-palatines, des anomalies des extrémités et des malformations du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie et spina bifida).

La prescription de folates en période périconceptionnelle¹ permet de réduire le risque de récurrence des défauts de fermeture du tube neural (N.P.1). En conséquence, on pense que l'effet protecteur de l'acide folique peut être extrapolé à la population générale et qu'une supplémentation en acide folique doit prévenir la survenue de ces malformations chez les femmes qui n'ont pas eu d'antécédents de ce type. On suppose par là même que les mécanismes biologiques de la survenue d'une anomalie du tube neural sont similaires ou identiques à ceux de la récurrence.

Une seule étude randomisée (Czeizel) a mis en évidence une diminution globale des malformations de 1,6 % à 0,9 % avec une préparation polyvitaminée comportant 800 µg d'acide folique. Outre les anomalies du tube neural, cette prévention diminue également de façon significative les anomalies urinaires et cardiaques (N.P.1). Cependant, cette étude nécessite quelques réserves :

- il est difficile de savoir si l'effet préventif est lié au complexe polyvitaminé ou à l'acide folique;
- l'extrapolation à la population française est difficile car la fréquence des anomalies du tube neural est trois fois plus faible et le niveau d'apport moyen en folates est deux fois plus élevé qu'en Hongrie.

En conclusion, il est recommandé d'augmenter les apports en folates en période périconceptionnelle par une alimentation plus riche en légumes verts² et, à défaut, par une supplémentation de 100 à 200 µg par jour pendant cette période.

En revanche, les arguments sont insuffisants actuellement pour recommander une supplémentation polyvitaminée en France.

Vitamine A

Le terme vitamine A regroupe les dérivés bêta-ionones (autres que les caroténoïdes) qui possèdent une activité biologique comparable au rétinol. Son principal site de stockage est l'hépatocyte. La mesure de la

1. Sous le terme période périconceptionnelle, on entend le 1^{er} mois précédant le début de grossesse et les deux premiers mois de grossesse.

2. Aliments riches en folates : cf. Annexe I.

concentration plasmatique du rétinol, influencée par de nombreux facteurs, ne reflète pas l'état des réserves. Seule la mesure de sa concentration dans le foie renseignerait de façon fiable, mais est impraticable pour d'évidentes raisons. En France, nous ne disposons pas d'étude de consommation de la vitamine A à grande échelle chez la femme enceinte. Cependant, il semble qu'elle soit proche des recommandations. Les concentrations plasmatiques et surtout le stock hépatique du fœtus demeurent assez constants quel que soit le statut vitaminique de la mère, sauf en cas de carence avérée. Des apports insuffisants, sans signe de carence maternelle, ne se traduiraient donc par aucune conséquence fœtale ou néonatale particulière. De plus, bien qu'aucune dose seuil n'ait été définie, l'hypervitaminose A est soupçonnée d'être tératogène (un effet malformatif a été signalé pour des posologies faibles (> 10 000 UI/j), mais ceci demeure sujet à controverse.

L'administration d'une supplémentation systématique de vitamine A aux femmes enceintes ne se justifie donc pas dans notre pays.

II. SITUATIONS PARTICULIÈRES

1. Supplémentations liées à une carence

A. *Syndromes malformatifs*

Récurrence des défauts de fermeture du tube neural

L'analyse des prélèvements sanguins du 1^{er} trimestre, chez des femmes portant un enfant atteint de défaut de fermeture du tube neural, met en évidence une chute significative des folates du sérum et des folates des hématies; il existe de même une baisse significative de la vitamine B12 sérique de 38 ng/ml, mais cette dernière association semble liée à l'alimentation car, après ajustement avec le taux des folates sériques, elle n'est plus significative.

La supplémentation péri-conceptionnelle en folates ne réduit que des deux tiers le risque de récurrence d'un défaut de fermeture du tube neural, justifiant ainsi un dépistage de ces anomalies en début de grossesse (N.P.1). Il n'y a aucune preuve que les autres vitamines contenues dans les préparations polyvitaminées participent à cette prévention, bien que l'on connaisse les interférences métaboliques entre la vitamine B9 et les vitamines B12, B6 et C d'une part et entre la vitamine B9 et le zinc d'autre part (N.P.4).

La posologie quotidienne de la supplémentation périconceptionnelle en vitamine B9 habituellement conseillée est, dans cette situation particulière, de 4 à 5 mg mais on peut remarquer que des résultats identiques ont été obtenus avec des doses 10 fois moindres (0,360 mg).

Récurrences des fentes labio-palatines

Certaines populations à risque d'avoir un enfant atteint de fente labio-palatine, soit parce que l'un des parents est atteint, soit parce que la femme a déjà eu un enfant atteint, semblent pouvoir bénéficier d'un traitement comportant **un supplément en acide folique de 10 mg/jour et polyvitamines commencés 2 mois avant le début de grossesse et poursuivi au moins 3 mois après (N.P.2)**. Par contre, la supplémentation s'avère inefficace si le cas index est un sujet de sexe féminin atteint d'une fente bilatérale.

B. Les anémies gravidiques

L'anémie gravidique se définit par un taux d'hémoglobine inférieur à 11,0 g/dl au premier et au troisième trimestres de la grossesse et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre.

a. Les anémies ferriprives

Le diagnostic de la carence martiale repose sur une ferritine plasmatique inférieure à 12 µg/l et de manière encore plus spécifique sur une augmentation des récepteurs de la transferrine (supérieure à 8,5 mg/l).

Cette carence martiale, d'expression précoce, entraîne un risque accru d'accouchement prématuré (et de faible poids à la naissance) (N.P.2).

Il faudrait donc déplacer la mesure de l'hémogramme du 6^e mois à la 1^{ère} consultation de la grossesse afin d'avoir un effet sur le risque d'accouchement prématuré et envisager un traitement lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl ou l'hématocrite inférieur à 32 %. Le traitement consiste, après avoir vérifié que la consommation de viande ou de poisson est quotidienne, en l'administration de 30 à 60 mg de fer par jour jusqu'à la correction de l'anémie (appréciée sur l'hémogramme pratiqué six semaines plus tard). La prise du fer doit être décalée par rapport à l'absorption des préparations polyvitaminées et minéralisées pour ne pas interférer avec l'absorption du calcium, du magnésium et du zinc. La supplémentation martiale augmente le taux d'hémoglobine de 1,0 à 1,7 g/dl. Il faut éviter une sur-correction à cause des risques de troubles de la croissance fœtale lorsque l'hématocrite dépasse 39 %.

b. Les anémies par carence en folates (vitamine B9)

Ces anémies s'observent préférentiellement dans des situations qui cumulent les facteurs de risque suivants : gestantes fumeuses, alcooliques, ayant utilisé une contraception orale ou présentant des carences alimentaires manifestes. Elles seraient plus fréquentes également au cours des grossesses multiples et lors des gestations chez les adolescentes, où il existe une compétition entre la croissance fœtale et la croissance maternelle pas encore achevée.

Cette carence peut être responsable d'une hypotrophie fœtale (N.P.2).

Il est donc justifié de prescrire un traitement comportant 1 mg de folates par jour jusqu'à la correction de l'anémie (appréciée sur l'hémogramme pratiqué six semaines plus tard).

2. Supplémentations non liées à une carence

Au cours des grossesses, certaines supplémentations permettent, en dehors de toute carence probante, de réduire la survenue de complications gravidiques ou de les traiter.

A. Petits maux de la grossesse

Crampes musculaires

Des crampes musculaires au niveau des jambes sont rapportées, en particulier la nuit et au cours des derniers mois de la grossesse par 5 à 30 % des femmes enceintes. Le rôle du calcium et celui du magnésium, deux minéraux à la fois synergiques et antagonistes, ont été incriminés dans ces troubles musculaires. Il n'existe pas de différence de la calcémie entre patientes symptomatiques et témoins, de plus, un traitement par calcium n'améliore pas significativement les troubles.

Au contraire, les patientes souffrant de crampes ont des magnésémies abaissées (N.P.1). La supplémentation en magnésium n'augmente cependant pas la magnésémie, car le magnésium en excès est excrété par voie urinaire.

La supplémentation par 5 mmol per os de magnésium pendant 3 mois montre une diminution significative des crampes (N.P.1) (série de 34 patientes).

Nausées, vomissements

La vitamine B6 et une association polyvitaminée réduisent la fréquence des nausées et des vertiges à des degrés variables suivant les séries (N.P.1).

B. La toxémie gravidique

L'HTA gravidique est à l'origine de complications maternelles et néonatales majeures.

Les traitements curatifs ne sont pas efficaces sur l'évolution de la grossesse. Le seul traitement est l'accouchement.

L'idée d'une supplémentation en calcium pour prévenir l'apparition d'une toxémie gravidique vient de l'observation des Indiens Maya du Guatemala qui, traditionnellement, trempent leurs grains de blé dans la chaux avant la cuisson. Grâce à cette forte consommation de calcium, l'incidence de la pré-éclampsie et de l'éclampsie est faible. Le mode d'action d'une surcharge alimentaire en calcium semble se situer au niveau de la cellule musculaire, car l'augmentation de la calcémie inhibe la libération de parathormone et abaisse le calcium intracellulaire, avec réduction de la réactivité de la couche musculaire de la paroi artérielle.

Les premières études cliniques en Amérique du Sud ont mis en évidence une réduction de la fréquence des hypertensions gravidiques, des pré-éclampsies, du taux de prématurité, mais il n'y avait aucune influence sur les retards de croissance intra-utérins, sur le taux de césariennes ni sur la mortalité (N.P.1).

Malheureusement, une large étude américaine a infirmé ces résultats, pouvant faire suspecter que la population sud-américaine était carencée en calcium.

Dans ces conditions, il ne semble pas actuellement souhaitable de réaliser de supplémentation en calcium pour prévenir la survenue d'une HTA gravidique, mais des essais cliniques comparatifs entre calcium et aspirine pourraient être entrepris.

C. Les hémorragies néo-natales

Les hémorragies péri-ventriculaires et intra-ventriculaires frappent 35 à 45 % des nouveau-nés de moins de 1500 grammes. 65 % des morts néo-natales des prématurés sont associées à une hémorragie intra-ventriculaire et 20 % des survivants sont atteints d'infirmité sensorielle et motrice modérée ou sévère. Ces hémorragies surviennent dans le réseau capillaire de la matrice germinale sous-épendymaire et seraient favorisées par une diminution de l'activité coagulante du sang du prématuré en particulier une baisse de l'agrégation plaquettaire et une perturbation des temps de prothrombine et de thromboplastine partielle.

Les essais cliniques de prévention des hémorragies cérébrales du prématuré de moins de 32 à 34 semaines d'aménorrhée par 10 mg par voie intramusculaire, au minimum 4 heures avant la naissance, ou par 20 mg per os de vitamine K1 par jour jusqu'à la naissance, ne montrent pas d'effet favorable sur le nombre total d'hémorragies ; par contre

le traitement semble actif sur la prévention des hémorragies sévères, de grade III et IV (N.P.1) (séries courtes).

Cette prévention pourrait donc être pratiquée en cas de prématurité inférieure à 34 SA en complément de la corticothérapie.

De plus, il existe des interférences médicamenteuses entre la vitamine K et des traitements susceptibles d'en modifier l'absorption ou l'efficacité : traitement tuberculostatique, cholestyramine, salicylés à fortes doses et, en particulier, les traitements anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital). La prévention anténatale par 10 mg de vitamine K1 per os à partir de 36 semaines, pendant un minimum de 15 jours ou jusqu'à terme, supprime l'existence de prothrombine non carboxylée, c'est-à-dire inactive, dans le sang du cordon, jusqu'au 5^e jour de vie et semble donc une mesure préventive efficace contre la maladie hémorragique du nouveau-né chez certaines femmes traitées par ces médicaments.

Professeur G. BOOG
Paris, le 5 décembre 1997

Annexe I

Conseils alimentaires pour les femmes enceintes

CALCIUM (1), IODE (2), FER (3), VITAMINE C* (4), ACIDE FOLIQUE (5)

1 fois par repas :

- lait (1, 2), yaourt (1), fromages frais (1, 5), fromages pressés (1)

2 fois par jour :

- légumes** (5) : haricots verts, petits pois, épinards, endives, courgettes, choux-fleurs, tomates, champignons, carottes ;
ou pommes de terre, riz, pâtes, légumes secs, châtaignes, maïs, pois chiches (3, 5) ;
et salade verte ou crudités (dont avocat et melon) ou potage de légumes (4, 5).

1 fois par jour :

- fruits de pays frais et agrumes (4, 5), éventuellement fruits secs (3, 5).

1 fois par jour :

- poisson (ou fruits de mer) (2, 3) (au moins 2 à 3 fois par semaine);
- ou viande rouge ou blanche, volaille, etc. (3);
- ou œufs (2, 5) (au plus 2 à 3 fois par semaine).

Il vaut toujours mieux utiliser du sel iodé (2) pour saler les aliments.

Remarque : Il est à noter que ce régime, s'il contient également tous les jours du pain et/ou des céréales et des graisses en quantité raisonnable, dont au moins la moitié en huile, couvre les besoins dans tous les éléments nutritifs.

* La vitamine C augmente l'absorption du fer. Ainsi, il est préférable de consommer dans le même temps les aliments apportant du fer et de la vitamine C.

** Les légumes verts surgelés apportent la même quantité de vitamines que s'ils sont frais.

EN RÉSUMÉ

I. Supplémentation systématique au cours de la grossesse pour prévenir une carence.

On dispose de données suffisantes pour recommander :

- une dose unique de 100000 UI de vitamine D au début du septième mois;
- une alimentation riche en folates dans la période péri-conceptionnelle voire une supplémentation de folates 200 µg par jour.

On dispose de données acceptables pour recommander :

- une alimentation comportant des sources essentielles en iode (lait, poisson, œufs, utilisation d'un sel enrichi en iode).

On dispose de données insuffisantes pour recommander une supplémentation systématique en :

- zinc;
- cuivre et sélénium;
- polyvitamines.

On dispose de données suffisantes pour ne pas recommander de supplémentation systématique en :

- protéines;
- fer;

- calcium;
- fluor;
- magnésium.

On dispose de données acceptables pour ne pas recommander de supplémentation systématique en :

- vitamine A.

II. Situations particulières

On dispose de données suffisantes pour recommander :

- en cas d'antécédents d'anomalie de fermeture du tube neural, une supplémentation en folates de 4 à 5 mg/jour en période péri-conceptionnelle (1 mois avant le début de grossesse jusqu'à 2 mois de grossesse);
- en cas d'anémie (numération globulaire réalisée au 3^e mois de grossesse), une supplémentation par 30 à 60 mg de fer par jour jusqu'à la correction de l'anémie;
- en cas d'anémie par carence en folates, une supplémentation comportant 1 mg de folates par jour jusqu'à la correction de l'anémie.

On dispose de données acceptables pour recommander :

- dans des situations à risque de carence en iode (régions traditionnelles françaises du goitre endémique et immigrés, surtout de la zone sub-saharienne – Mali), une supplémentation de 100 à 150 µg/jour d'iode;
- un traitement d'environ 10 mg par jour per os de vitamine K1 en cas d'utilisation de certains traitements anticonvulsivants et d'anti-tuberculeux, au minimum dans les 15 jours précédant l'accouchement;

On dispose de données insuffisantes pour recommander :

- une supplémentation en magnésium en cas de crampes;
- en cas d'antécédents de fentes labio-palatines, une supplémentation en vitamine B9 (de 10 mg/jour en période péri-conceptionnelle) et polyvitamines;
- une prévention des hémorragies intracérébrales du nouveau-né par la vitamine K1 en cas d'accouchement prématuré;
- une prévention des HTA gravidiques par une supplémentation en calcium.