

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N° : 67

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Maryam MARICHATOU
Née le 22/07/1997 à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06 OCTOBRE 2022

**PROBIOTIQUES ET VITAMINES : INTERET ET IMPACT LORS
DE LA GROSSESSE**

JURY

Présidente : Mme MAVEL Sylvie, maitre de conférences, Faculté de pharmacie
– Tours

Membres :

M. AMARTI Hicham, pharmacien d'officine – Orléans

M. ROUSSELET Jérôme, pharmacien d'officine – Orléans

Mme CABO BELLAHSENE Mélissa, pharmacien d'officine – Amboise

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mise à jour du 01/09/2022

LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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 faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 06.10.2022

L'étudiant

HARICHATOU Maryam

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A Madame MAVEL Sylvie, Maître de conférences, merci de m'avoir encadrée tout au long de cette thèse et de la présider. Je vous exprime toute ma gratitude pour votre enseignement, votre rigueur, votre disponibilité et vos encouragements.

A Monsieur AMARTI Hicham, Docteur en pharmacie, merci pour toutes les connaissances que vous avez su partager avec moi. Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et votre soutien durant la rédaction de cette thèse.

A Monsieur ROUSSELET Jérôme, Docteur en pharmacie, merci pour votre présence en ce jour si spécial. Je vous exprime toute ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez apporté depuis le début.

A Madame CABO BELLAHSENE Mélissa, Docteur en pharmacie, je te remercie pour ton aide précieuse et ta présence en ce jour. Merci d'être l'amie que tu es.

A mes chers et tendres parents, sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Je vous remercie pour votre présence à mes côtés au-delà de la distance, pour votre amour impérissable et votre soutien.

A ma sœur et mon frère, merci pour votre soutien et votre présence à mes côtés. Nos moments de folie et de rire m'ont aidée à surmonter mon stress permanent dans les moments difficiles. Merci d'être toujours là.

A la famille Hardoin, notamment Bruno, merci pour votre patience et votre soutien dès le premier jour. Vous m'avez soutenue et accompagnée durant ce parcours. Merci d'être là.

A Marie Claude, je te suis très reconnaissante pour ta présence et ton soutien. Merci de m'avoir assistée à plusieurs étapes de ma vie.

A la pharmacie de la Bolière, mes chers collègues, merci pour tous ces fous rires et votre soutien dans cette nouvelle étape de ma vie.

A Maryam, Amneh, Line, Serve, Mélissa, Hassane, Nadia, Rama, Inès, Eva, Shaïma, Yolande, je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble et tout votre amour.

SOMMAIRE

1. Introduction.....	13
2. Microbiote et grossesse.....	14
2.1. Importance du microbiote dans la grossesse.....	14
2.2. Définitions	15
2.2.1. Qu'est-ce que le microbiote	15
2.2.2. Relation microbiote et organisme	16
2.2.3. Définition dysbiose et perméabilité intestinale	16
2.2.4. Dysbiose et grossesse	18
2.3. Le principal microbiote : le microbiote intestinal.....	18
2.3.1. Description.....	18
2.3.1.1. Composition et répartition bactérienne du microbiote intestinal	18
2.3.1.2. Le mucus intestinal.....	20
2.3.1.3. Les cellules épithéliales.....	21
2.3.2. Rôles du microbiote intestinal	22
2.4. Deux autres microbiotes en jeu pour la femme enceinte : le vaginal et le cutané.....	25
2.4.1. Introduction.....	26
2.4.2. Le microbiote vaginal	26
2.4.3. Le microbiote cutané.....	27
2.5. Le microbiote buccal	27
2.6. Les probiotiques	28
2.7. Les prébiotiques	32
2.8. Les post biotiques.....	37
3. Vitamines, minéraux et grossesse	37
3.1. Les vitamines.....	38
3.1.1. La vitamine A.....	39
3.1.1.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors de la grossesse.....	39
3.1.1.2. Si défaut, risques pathologiques	40
3.1.1.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	40
3.1.2. La vitamine B9.....	41
3.1.2.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	41
3.1.2.2. Si défaut, risques pathologiques	42
3.1.3. La vitamine B12	46

3.1.3.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	46
3.1.3.2.	Si défaut, risques pathologiques	47
3.1.3.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	49
3.1.4.	La vitamine D.....	50
3.1.4.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	50
3.1.4.2.	Si défaut, risques pathologiques	52
3.1.4.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	54
3.1.5.	La vitamine E	56
3.1.5.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	56
3.1.5.2.	Si défaut, risques pathologiques	56
3.1.5.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	57
3.2.	Les minéraux	57
3.2.1.	Le fer	57
3.2.1.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	58
3.2.1.2.	Si défaut, risques pathologiques	58
3.2.1.3.	Intérêt de la supplémentation lors la grossesse	60
3.2.2.	Les oméga 3	60
3.2.2.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	60
3.2.2.2.	Si défaut, risques pathologiques	61
3.2.2.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	62
3.2.3.	Iode.....	63
3.2.3.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	63
3.2.3.2.	Si défaut, risques pathologiques	65
3.2.3.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	66
3.2.4.	Magnésium	66
3.2.4.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	66
3.2.4.2.	Si défaut, risques pathologiques	67
3.2.4.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	68
3.2.5.	Sélénium.....	70
3.2.5.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse.....	70
3.2.5.2.	Si défaut, risques pathologiques	71
3.2.5.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	71
3.2.6.	Zinc.....	72

3.2.6.1.	Rôle physiologique et plus particulièrement lors de la grossesse	72
3.2.6.2.	Si défaut, risques pathologiques	74
3.2.6.3.	Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse	75
4.	L'impact d'une dysbiose au cours de la grossesse.....	76
4.1.	Qu'est-ce que la dysbiose	76
4.2.	Impact de la dysbiose chez la mère	76
4.2.1.	Pathologies métaboliques	76
4.2.1.1.	Obésité	76
4.2.1.2.	Diabète de type 2	79
4.2.2.	Pathologies gynécologiques (conséquence : prématurité, césarienne).....	82
4.2.2.1.	Introduction.....	82
4.2.2.2.	Mycoses vulvovaginales	83
4.2.2.3.	Vaginose bactérienne	83
4.2.2.4.	Infection à Streptocoque de type B	86
4.2.2.5.	Infections urinaires (cystite, pyélonéphrite).....	88
4.2.3.	Problème inflammatoire, maladie auto immune	89
4.2.3.1.	Eczéma atopique	89
4.3.	Impact de la dysbiose chez le fœtus	90
4.3.1.	Retard de croissance <i>in utero</i>	90
4.3.2.	Prématurité	91
4.3.3.	Probiotiques et prévention des allergies alimentaires chez l'enfant.....	92
4.3.4.	Probiotiques et prévention des coliques chez le nourrisson	96
5.	La grossesse et ses besoins : de la pré conception à l'accouchement	97
5.1.	Période de la pré conception	97
5.2.	Période de la grossesse.....	98
5.2.1.	Introduction	98
5.2.2.	La période de grossesse.....	98
6.	Les compléments alimentaires pendant la grossesse	99
7.	Conclusion	101
8.	Bibliographie.....	102

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Concept " Developmental Origins of Health And Disease" DOHAD (4).....	15
Figure 2: Syndrome de l'intestin poreux (ou leaky gut) (13)	17
Figure 3: les microbiotes du tube digestif (6)	19
Figure 4: Les phyla du microbiote intestinal humain (16)	19
Figure 5: Conséquences de la diminution de la couche de mucus (18)	20
Figure 6 : La muqueuse intestinale et rôle des cellules épithéliales (19)	21
Figure 7 : Rôle du microbiote intestinal (24)	23
Figure 8 : Immunité intestinale (7).....	24
Figure 9: Effets des probiotiques dans la prévention de certaines pathologies (42)	30
Figure 10: Effets des probiotiques sur le poids gestationnel et le diabète gestationnel (43) ...	32
Figure 11: Prébiotiques et prévention des allergies du nourrisson dans 2 études cliniques en cours (45).....	33
Figure 12: Source de vitamine A et besoins de la femme enceinte (57)	40
Figure 13: Cycle de transformation hépatique de l'acide folique (60)	42
Figure 14: Spina bifida (59)	43
Figure 15: Rôles de la vitamine B12 (62)	47
Figure 16: Absorption, circulation et utilisation de la vitamine B12 (62)	48
Figure 17: Concentrations plasmatiques d'acide folique, de vitamine B12 et d'homocystéine chez les témoins sains et les cas de perte de grossesse précoce (70)	49
Figure 18: Activation de la vitamine D (76)	51
Figure 19: Métabolisme et rôle de la vitamine D au sein de l'organisme humain (74).....	52
Figure 20: l'hypovitaminose D maternelle et les risques associés au cours de la grossesse (75)	53
Figure 21 : Etude sur le poisson zèbre sur la carence gestationnelle en vitamine E : conséquences embryonnaires (85).....	57
Figure 22: Fer fœtal : de la carence martiale à l'anémie ferriprive (89).....	59
Figure 23: Les acides gras polyinsaturés (93)	61
Figure 24: Oméga 3 et grossesse (98)	62
Figure 25: Rôle de l'iode dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (101).....	64
Figure 26: Régulation hormonale de la glande thyroïde (102)	65
Figure 27: Effets de la carence maternel en magnésium sur la grossesse (107)	68

Figure 28: Rôles du zinc (113).....	73
Figure 29: Interaction Zinc -Vitamine D (113).....	74
Figure 30: Effets de la carence maternel en zinc sur la santé de la progéniture (116).....	75
Figure 31 : Tableau d'indice de masse corporel (IMC) (121).....	77
Figure 32: Conséquences du surpoids et de l'obésité pendant la grossesse (123).....	78
Figure 33: Métabolisme du glucose maternel pendant la grossesse (125).....	79
Figure 34: Métabolisme de la sécrétion d'insuline pancréatique maternelle (126).....	80
Figure 35: Impact d'un microbiote maternel déséquilibré sur la progéniture (124).....	82
Figure 36: Dysbiose et vaginose bactérienne (134)	84
Figure 37: Vaginose bactérienne et conséquences sur la grossesse (136)	85
Figure 38 : Souches bactériennes vaginales et pH vaginal (134).....	86
Figure 39: Streptococcus du groupe B et grossesse (140)	88
Figure 40: Physiopathologie du retard de croissance in utero (5).....	91
Figure 41: Mécanismes en cause dans la naissance prématurée (134).....	92
Figure 42: Dysbiose intestinale et allergie (45)	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Etudes précliniques réalisées chez la souris sur la supplémentation en prébiotiques de la souris gestante et de la descendance : observation des résultats chez la descendance (44)	35
Tableau II: Etudes sur la supplémentation prénatale et les troubles du spectre autistique (67)44	
Tableau III: Vitamine D et prééclampsie (80).....	55
Tableau IV: Récapitulatif des essais cliniques randomisés sur les effets de la supplémentation en magnésium de la femme enceinte vs le taux de naissance prématurée (106).....	68
Tableau V: Relation entre taux de zinc maternel et pourcentage de mortinaissance (111)	74
Tableau VI: Lactobacillus rhamnosus et allergie au lait de vache chez le nourrisson(149)	94
Tableau VII: les besoins nutritionnels moyens de la femme enceinte (153)	99

LISTE DES ABREVIATIONS

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
DOHAD : Developmental Origins of Health And Disease
pH : potentiel hydrogène
mL : millilitre
kDa : kilo dalton
PAM : peptides et protéines antimicrobiens
AGCC : acide gras à chaîne courte
GR : globule rouge
GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue
PRR : pattern recognition receptor
CPA : cellules présentatrices d'antigène
PNN : polynucléaires neutrophiles
Cellule NK : cellule natural killer
LT8 : lymphocyte T de type 8
LT helper : lymphocyte T helper
LT4 reg : lymphocyte T de type 4 régulateur
DSG : diabète sucré gestationnel
HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
UFC : unité formatrice de colonie
GOS : galacto-oligosaccharides
FOS : fructo-oligosaccharides
IgE : immunoglobuline de type E
AJR : apport journalier recommandé
OMS : organisation mondiale de la santé
ADN : acide désoxyribonucléique
DHF : dihydrofolate
DHFR : dihydrofolate réductase
THF : tétrahydrofolate
5-MTHF : 5 méthyl tétrahydrofolate
IMG : interruption médicale de grossesse
HAS : Haute Autorité de Santé

TSA : troubles du spectre autistique
UV : ultraviolets
25-OH D3 : 25 dihydroxyvitamine D
VDR : vitamin D receptor
G-CSF : Granulocyte colony stimulation factor
mTOR : mechanistic target of rapamycin
NFS : numération formule sanguine
AGPI : acide gras polyinsaturé
ALA : acide alpha linolénique
EPA : acide eicosahexaénoïque
DHA : acide docosahexaénoïque
FAD : fatty acid desaturase
T3 et T4 : triiodothyronine et tétraiodothyronine
TSH : thyroid stimulation hormone
RCIU : retard de croissance in utero
IMC : indice de masse corporelle
GLP-1 : glucagon like peptide 1
NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin
LPS : lipopolysaccharide
SGB : Streptocoque du groupe B
ECR : essai clinique randomisé
HTA : hypertension artérielle
TNF- α : tumor necrosis factor alpha
BNM : besoin nutritionnel moyen
UI : unité internationale

1. Introduction

La grossesse est un processus physiologique complexe qui évolue en général sur trois trimestres. Au cours de celle-ci, plusieurs modifications physiques et physiologiques sont observées chez la femme enceinte pour le développement du fœtus dans les conditions optimales. De ce fait, le nourrisson se constitue en amont par le biais de l'organisme de sa progénitrice.

Durant cette période, les besoins maternels augmentent pour le développement fœtal et des carences en micronutriments (vitamines ou minéraux) peuvent survenir. Les carences peuvent être source de complications obstétricales voire retentir sur le développement du nourrisson à l'âge adulte. Le microbiote intestinal maternel intervient dans le fonctionnement de plusieurs systèmes tels que le système immunitaire, endocrinien et métabolique et l'équilibre des autres microbiotes (notamment vaginal, cutané). Le microbiote fœtal qui se constitue à la naissance est influencé par le microbiote intestinal maternel. Ainsi, un déséquilibre de ce microbiote peut entraîner des complications obstétricales ou des issues défavorables à la grossesse. (1)

La prise de probiotiques et la supplémentation en micronutriments pourrait permettre d'une part de prévenir et/ou traiter ces maux et carences. D'autre part cela contribuerait au bon développement fœtal et ainsi réduire les risques pathologiques chez la progéniture à l'âge adulte.

Dans cette thèse, nous allons ainsi mettre en exergue l'importance de supplémenter en probiotiques et en vitamines durant la grossesse lors de carences avérées afin de maintenir une grossesse normale et prévenir l'apparition de maladies chroniques chez la progéniture à l'âge adulte. Des supplémentations peuvent être bénéfiques pour la mère et le futur nourrisson dès la période de préconception (environ 4 semaines avant la conception).

Ainsi nous débuterons par une première partie d'ensemble sur la définition et le rôle du microbiote, des vitamines ainsi que leur importance et leur impact avant et pendant la grossesse. Dans la deuxième partie, nous tenterons d'expliquer les rôles des micronutriments chez la femme enceinte, l'impact d'une carence sur le déroulement de la grossesse et pourquoi la supplémentation serait

nécessaire. La troisième partie va s'articuler sur l'impact d'un déséquilibre du microbiote chez la mère et le fœtus. La quatrième partie traitera de la grossesse et ses besoins fondamentaux et la cinquième partie sera axée sur les compléments alimentaires pour la grossesse.

2. Microbiote et grossesse

2.1. Importance du microbiote dans la grossesse

De plus en plus d'études mettent en exergue une probable relation entre l'exposition anténatale du fœtus à l'hygiène de vie de la mère (alimentation, mode de vie, exposition aux substances toxiques, qui pourraient affecter le microbiote maternel) et la survenue à l'âge adulte de pathologies chroniques aussi délétères que l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les pathologies pulmonaires chroniques (asthme, BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive)) ou encore des problèmes de fonctions immunitaires (notamment les allergies). (2) Ces observations ont mené au concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHAD = Developmental Origins of Health And Disease) selon lequel les conditions de développement du fœtus notamment l'environnement nutritionnel de la mère pourraient jouer un rôle crucial dans l'état de santé du futur adulte (2). En effet la période des 1000 premiers jours de vie, qui comprend la période périnatale de 270 jours et la période post natale des 2 premières années de vie du nourrisson, est une fenêtre critique de croissance, développement et maturation des différents systèmes (endocrinien, immunitaire, métabolique, neuronale) sous l'influence de l'environnement maternel. (3)La **Figure 1** (4) schématise ces différents paramètres.

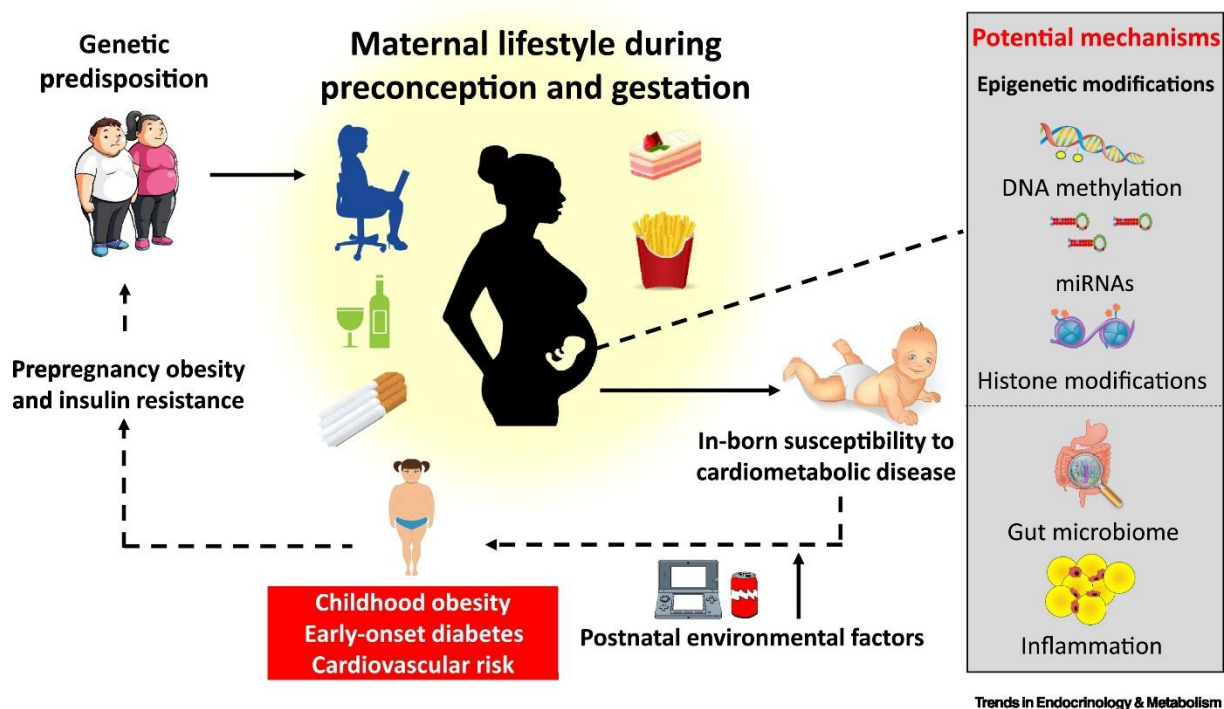


Figure 1: Concept "Developmental Origins of Health And Disease" DOHAD (4)

De ce fait l'altération du microbiote intestinal maternel (directement impacté par les troubles alimentaires, par exemple) peut constituer un mécanisme sous tendant les origines développementales de la santé.(5) Par ses nombreux rôles sur les fonctions de l'organisme, le microbiote intestinal affecte la physiologie de l'hôte au-delà de la sphère digestive.

2.2. Définitions

2.2.1. Qu'est-ce que le microbiote

Le microbiote désigne l'ensemble des microorganismes (bactéries, virus, parasites, levures, champignons non pathogènes, archées (organismes unicellulaires dépourvus d'organites et de noyau)) présents dans/sur le corps humain et vivant en symbiose avec l'organisme. (6) La symbiose se définit comme une association biologique réciproquement profitable et durable entre deux organismes vivants. Le microbiote apporte donc un bénéfice à l'organisme et inversement.

Il se forme dès la naissance, évolue et achève sa maturation au bout de quelques années (les 1000 premiers jours) sous l'influence de plusieurs facteurs modifiant l'écosystème microbiotique tels que l'alimentation, l'hygiène, les médicaments mais aussi l'environnement.(7)

L'organisme humain compte cinq microbiotes principaux :

- Dans le tube digestif : le microbiote intestinal
- Dans l'appareil génital féminin : le microbiote vaginal
- Sur la peau : le microbiote cutané
- Dans la bouche : le microbiote buccal
- Dans les poumons : le microbiote pulmonaire.

Le microbiote intestinal demeure le plus peuplé avec environ 10^{12} à 10^{14} micro-organismes et pèse entre 1kg et 5kg selon l'alimentation de l'individu. (8) (9) Cette thèse détaillera son rôle ainsi que celui :

- Du microbiote vaginal (avec environ 10^9 bactéries pour 1 à 4mL de sécrétion vaginale) (10)
- Et du microbiote cutané (représente environ 10^8 à 10^9 microorganismes) (11) qui peut être impactant également dans la grossesse et à l'accouchement.

Le microbiote buccal, composé d'environ 10^8 microorganismes/mL de salive (12) sera également explicité par la suite.

2.2.2. Relation microbiote et organisme

Ces microbiotes entretiennent une relation symbiotique avec l'hôte humain. Il existe un équilibre entre les différents groupes de microorganismes : par exemple au niveau intestinal les phyla (familles bactériennes) dominants sont les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* représentant 75% à 90% de la population bactérienne intestinale (les Actinobactéries et Protéobactéries représentent jusqu'à 25% de la population bactérienne intestinale), au niveau vaginal les lactobacilles (bacilles de Döderlein) représentent plus de 90% de la population microbienne vaginale. Ce qui permet à l'organisme d'avoir un bouclier naturel contre les agressions externes, les germes pathogènes, les dysfonctionnements à l'origine de plusieurs pathologies. (1) En ce sens, leur déséquilibre exercera une influence négative sur la santé de l'hôte.

2.2.3. Définition dysbiose et perméabilité intestinale

Une dysbiose se définit par l'altération ou le déséquilibre qualitatif et quantitatif du microbiote intestinal. Cela résulte d'une modification de la proportion entre les bonnes bactéries et les bactéries pathogènes de la population microbienne (par exemple augmentation de populations microbiennes pro inflammatoires, diminution des populations microbiennes productrices d'énergie pour l'organisme ...) du microbiote et peut concerner tous les microbiotes : intestinal, vaginal, buccal, cutané.

Une antibiothérapie, le stress, une mauvaise hygiène alimentaire, les hormones et la grossesse peuvent déséquilibrer ces écosystèmes. L'épithélium intestinal exerce son rôle de barrière vis-à-vis des microorganismes pathogènes par deux mécanismes : l'étanchéité et la production de mucus. L'épithélium intestinal reste étanche grâce aux jonctions serrées situées entre les entérocytes et le mucus permet d'emprisonner et d'éliminer les pathogènes et constitue un support nutritif pour le microbiote. Cela permet de maintenir un microbiote intestinal en bonne santé et équilibré. (7)

Ce déséquilibre fragilise les jonctions serrées des entérocytes : la barrière intestinale est altérée. L'étanchéité intestinale n'est plus assurée (leaky gut ou microbiote intestinal poreux), le passage de microorganismes pathogènes est favorisé ; comme schématisé sur la **Figure 2**.(13) En effet ce déséquilibre favorise la prolifération d'agents pro inflammatoires et de genres bactériens pathogènes, à l'origine de pathologies auto immunes (psoriasis, lupus, eczéma atopique ...), cardiométaboliques (diabète de type 2, obésité...). (14)

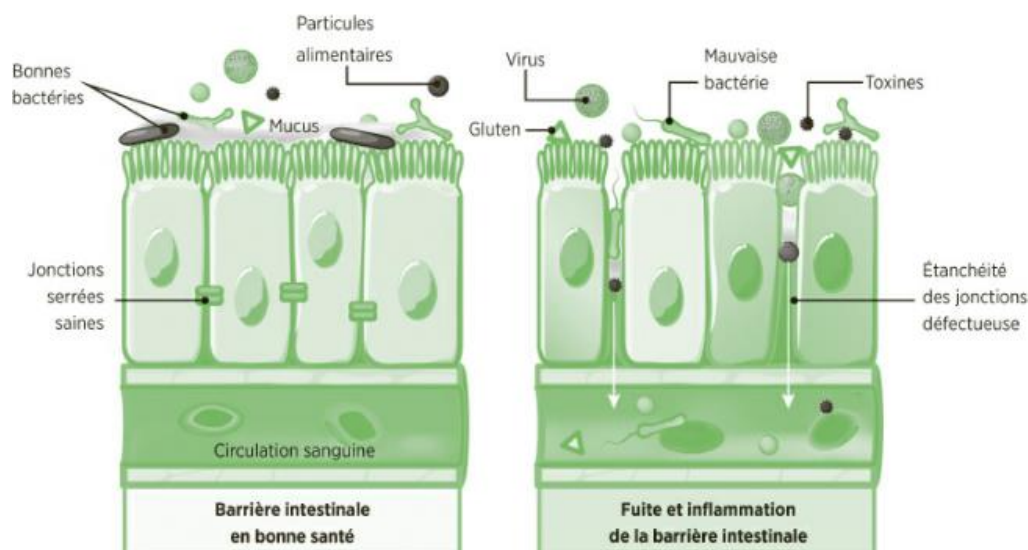


Figure 2: Syndrome de l'intestin poreux (ou leaky gut) (13)

Comme l'illustre la **Figure 2**, lorsque le microbiote est en bonne santé, les jonctions serrées des entérocytes sont saines et le mucus exerce son rôle de barrière face aux particules alimentaires et aux microorganismes pathogènes. Cependant, dans le cas du syndrome de l'intestin poreux, les jonctions serrées sont moins étanches, le mucus est moins produit et donc le risque de passage des agents pathogènes dans la circulation sanguine est augmenté.

2.2.4. Dysbiose et grossesse

Au cours des dernières années, de nombreuses pathologies se sont avérées associées à des populations microbiennes déséquilibrées, anormales : c'est la dysbiose. Chez la femme enceinte, une dysbiose peut être à l'origine de pathologies métaboliques (obésité, diabète gestationnel...), digestives, inflammatoires (lupus, psoriasis...), gynécologiques (cystite, mycose, vaginose...) et *in fine* amener à une fausse couche, un accouchement prématuré, ou un retard de croissance *in utero*.
(1)

2.3. Le principal microbiote : le microbiote intestinal

2.3.1. Description

2.3.1.1. Composition et répartition bactérienne du microbiote intestinal

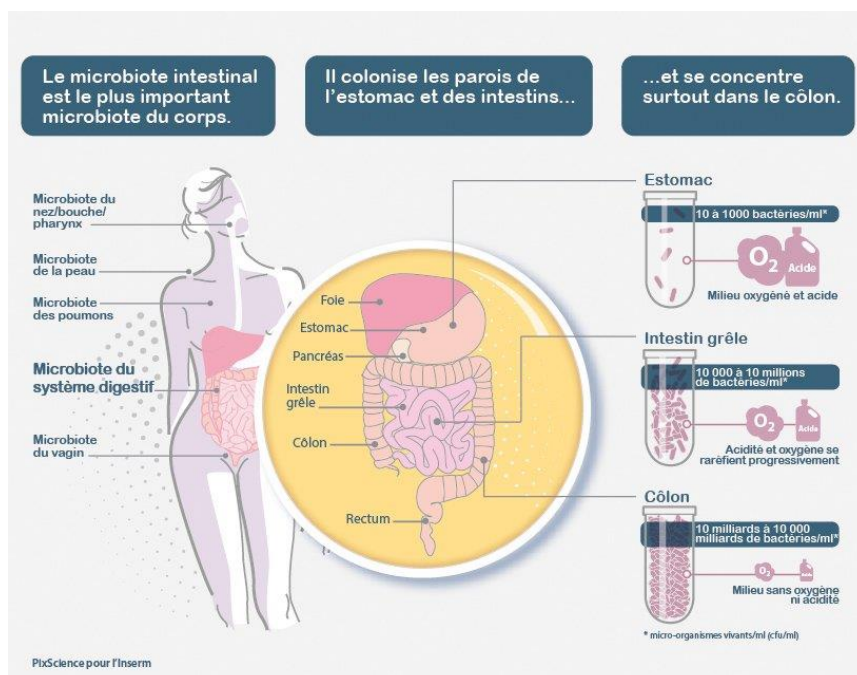


Figure 3: les microbiotes du tube digestif (6)

Comme illustré **Figure 3** (6), le microbiote intestinal est essentiellement localisé au niveau de l'intestin grêle (10^3 à 10^7 bactéries/mL) et surtout au niveau du côlon (10^{10} à 10^{13} bactéries/MI) ; au niveau de l'estomac la proportion microbienne est plus faible (10 à 1000 bactéries/MI). L'écosystème intestinal étant majoritairement constitué de microorganismes anaérobies, la présence d'oxygène ainsi que l'acidité évidente dans l'estomac (pH=2) inhibent la prolifération microbienne.

Le microbiote intestinale compte plus de 1000 espèces bactériennes avec deux phyla (groupe bactérien) dominants qui sont les *firmicutes* et les *bacteroidetes*. Ils représentent jusqu'à 90% de la communauté bactérienne totale (**Figure 4**). (15)(16) Comme il existe une empreinte digitale, il existe une empreinte microbiotique : ce qui veut dire que la composition microbiotique de chaque individu est unique.

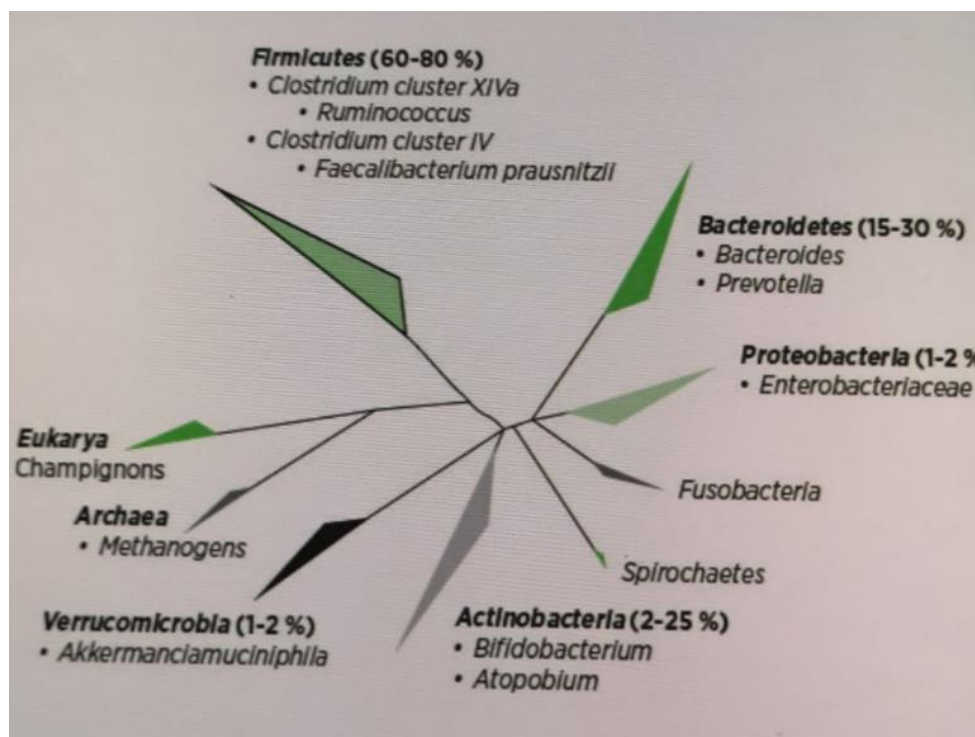


Figure 4: Les phyla du microbiote intestinal humain (16)

De la lumière du tube digestif vers la paroi intestinale, le mucus représente la première barrière physique du tube digestif suivi de l'épithélium intestinal puis de la muqueuse intestinale (la couche intestinale la plus profonde).

2.3.1.2. Le mucus intestinal

Le mucus est un fluide viscoélastique constitué de mucines : ce sont des glycoprotéines de haut poids moléculaires (jusqu'à 30 000 kDa) qui se caractérisent par une chaîne peptidique, l'apomucine, entourée de plusieurs chaînes osidiques, les glycanes.(17) Il est produit à la surface de l'épithélium intestinal (qui se renouvelle tous les 3 à 5 jours pour éliminer les cellules endommagées) par les cellules caliciformes (18) et joue un rôle de barrière, de protection active vis-à-vis des agents pathogènes. Il joue ainsi un rôle de sélection et de lubrification de la muqueuse. Cependant l'altération de cette couche de mucus expose au passage des agents pathogènes dans la circulation sanguine et altère l'absorption efficace des nutriments. Plusieurs causes ont été identifiées notamment les antibiotiques, la mauvaise alimentation, ou une dysbiose (**Figure 5**). (18)

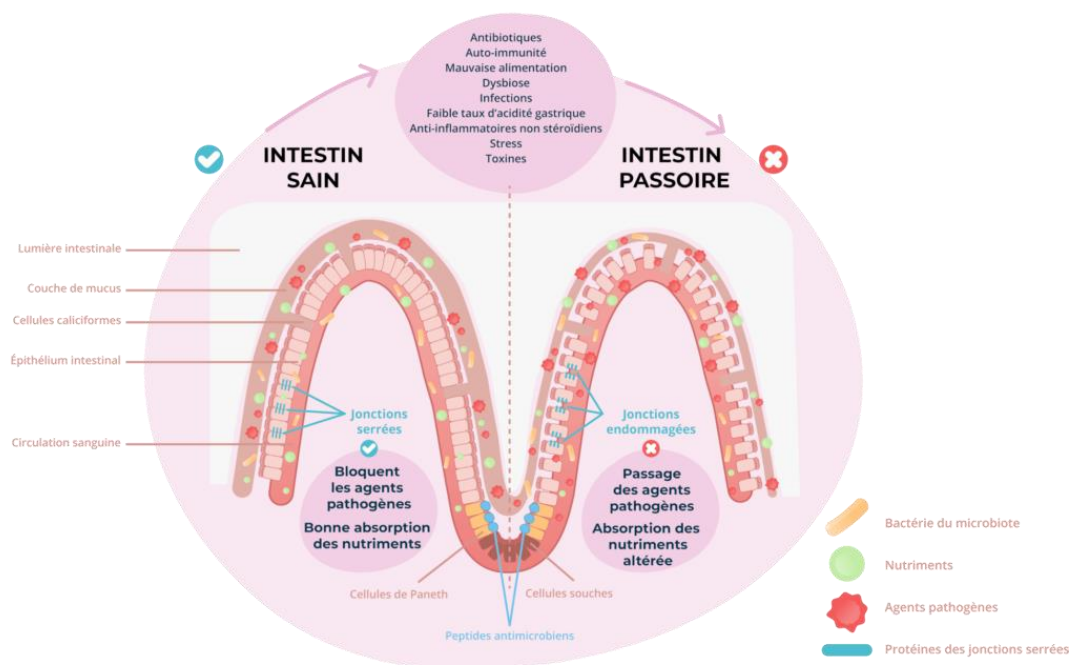


Figure 5: Conséquences de la diminution de la couche de mucus (18)

2.3.1.3. Les cellules épithéliales

Les cellules épithéliales (**Figure 6**) (19), produisent des substances antimicrobiennes au travers de la production de peptides et protéines inhibiteurs de la prolifération de microorganismes pathogènes (PAM : peptides et protéines antimicrobiens) : ce sont les défensines B2 et des cathélicidines.(20) Les cellules épithéliales sont liées par des jonctions serrées qui régulent leur perméabilité (en fonction du poids moléculaire). De plus ces cellules permettent l'absorption de nutriments en favorisant leur passage vers la muqueuse intestinale, où se déroule toute la cascade immunitaire.(7)(6) En laissant passer les antigènes, les cellules épithéliales permettent l'activation des cellules présentatrices d'antigène (cellules de l'immunité innée) puis des lymphocytes (cellules de l'immunité acquise) : cela entretient la fonctionnalité et l'équilibre du système immunitaire.

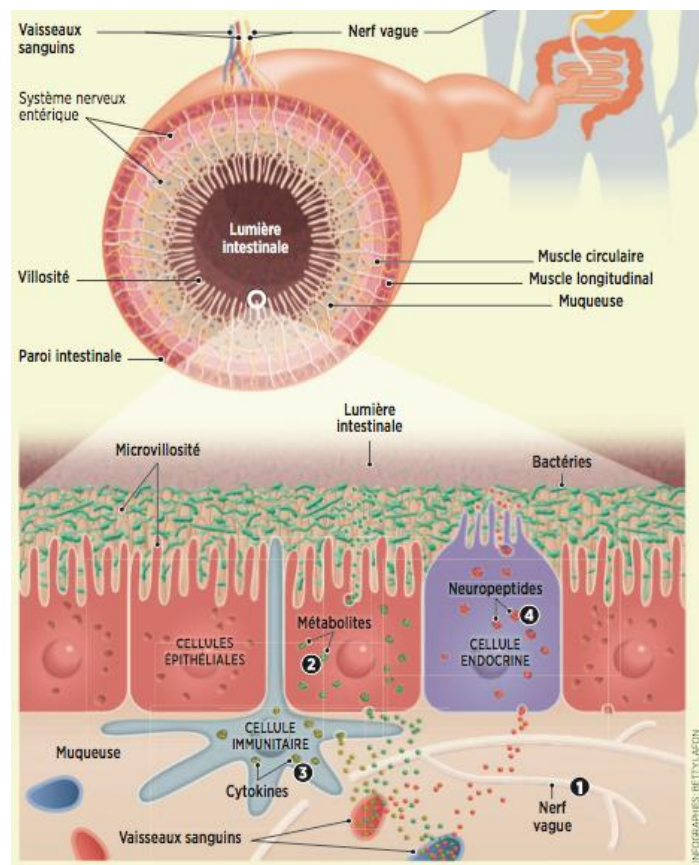


Figure 6 : La muqueuse intestinale et rôle des cellules épithéliales (19)

Le microbiote intestinal est un organe vivant, qui se développe au long de la vie sous l'influence de plusieurs paramètres tels que le mode d'accouchement, l'alimentation, la génétique (d'où l'impact du microbiote de la mère sur le fœtus), les traitements médicamenteux, et les fluctuations hormonales (observées principalement chez la femme en période de puberté et lors de la grossesse).

Le microbiote intestinal change significativement lors de la grossesse. (1) En effet, avec les variations hormonales (notamment l'augmentation du taux de progestérone) observées durant la grossesse, les populations microbiennes dominantes se voient modifiées. La progestérone favoriserait la croissance de la population de *Bifidobacterium*, mais aussi de Protéobactéries et d'Actinobactérie.(21) Au premier trimestre de grossesse, les phyla dominants (*firmicutes* et *bacteroidetes*) restent inchangés. Mais avec l'évolution de la grossesse, ces phyla se voient diminuer progressivement, de même que le genre *Faecalibacterium* (bactéries productrices de butyrate, avec des activités anti inflammatoires), laissant place au troisième trimestre à une abondance des phyla *Actinobacteriaceae*, *Proteobacteriaceae*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae* et aux agents pathogènes tels que *Streptococcus*.(22)

2.3.2. Rôles du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue des rôles essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. Les 2 principales sont la digestion et la maturation des défenses immunitaires.

Il est considéré comme un organe à part entière, par son impact sur le fonctionnement des différents systèmes de l'organisme, illustré par la **Figure 7** . (23)(24)

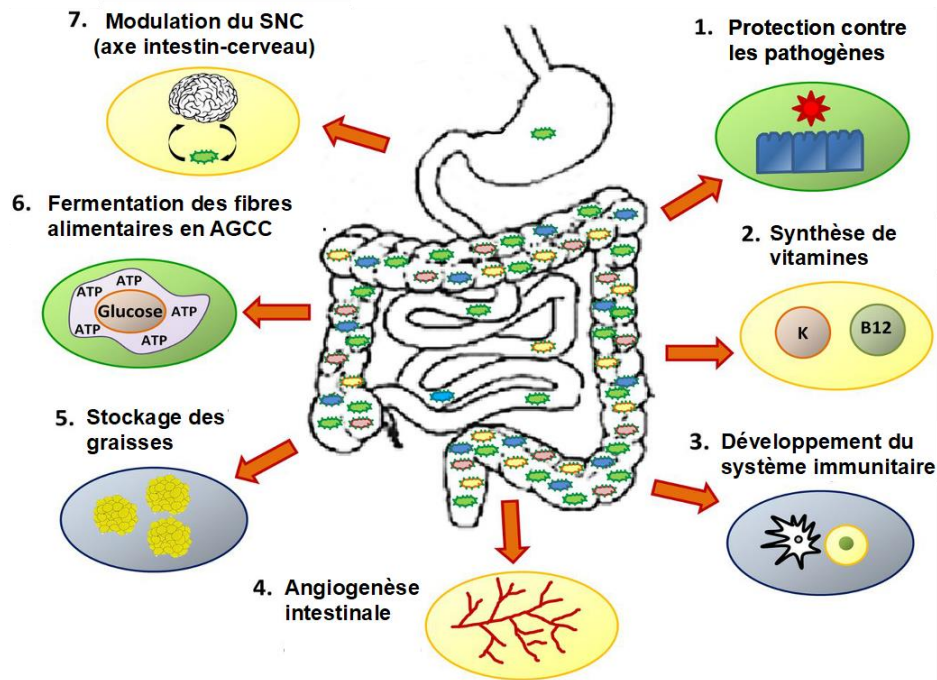


Figure 7 : Rôle du microbiote intestinal (24)

- Rôle de protection

Comme discuté en 2.1.2.1, le mucus produit à la surface des cellules épithéliales joue un rôle de barrière contre les microorganismes pathogènes.

- Rôle dans la digestion

Fonctions métaboliques : Fermentation des substrats et résidus non digestibles

Lorsqu'un aliment est ingéré, il y a des fibres alimentaires non assimilées par l'organisme : ce sont des glucides (polysaccharides) complexes. (15) Au niveau du côlon, des bactéries possèdent des enzymes capables de les dégrader. Cette dégradation est à l'origine de la formation d'acide gras à chaîne courte (AGCC) que sont l'acétate, le propionate, et surtout le butyrate.

Synthèse des vitamines :

Le microbiote intestinal participe à la synthèse de la vitamine K (notamment la vitamine K2) et la vitamine B12.

La vitamine K (vitamine liposoluble), est un acteur majeur de la coagulation. De ce fait une dysbiose peut être à l'origine de trouble de la coagulation (entre autres l'hémorragie).

La vitamine B12 (= cobalamine) quant à elle participe à la formation des globules rouges (GR) et est essentielle au bon fonctionnement du système nerveux car intervient dans la formation de la gaine de myéline. Ainsi une dysbiose pourrait entraîner une anémie mégaloblastique (GR de très grande taille), des troubles cognitifs, neurodégénératifs. (25) (26)

- Rôle dans le système immunitaire intestinal

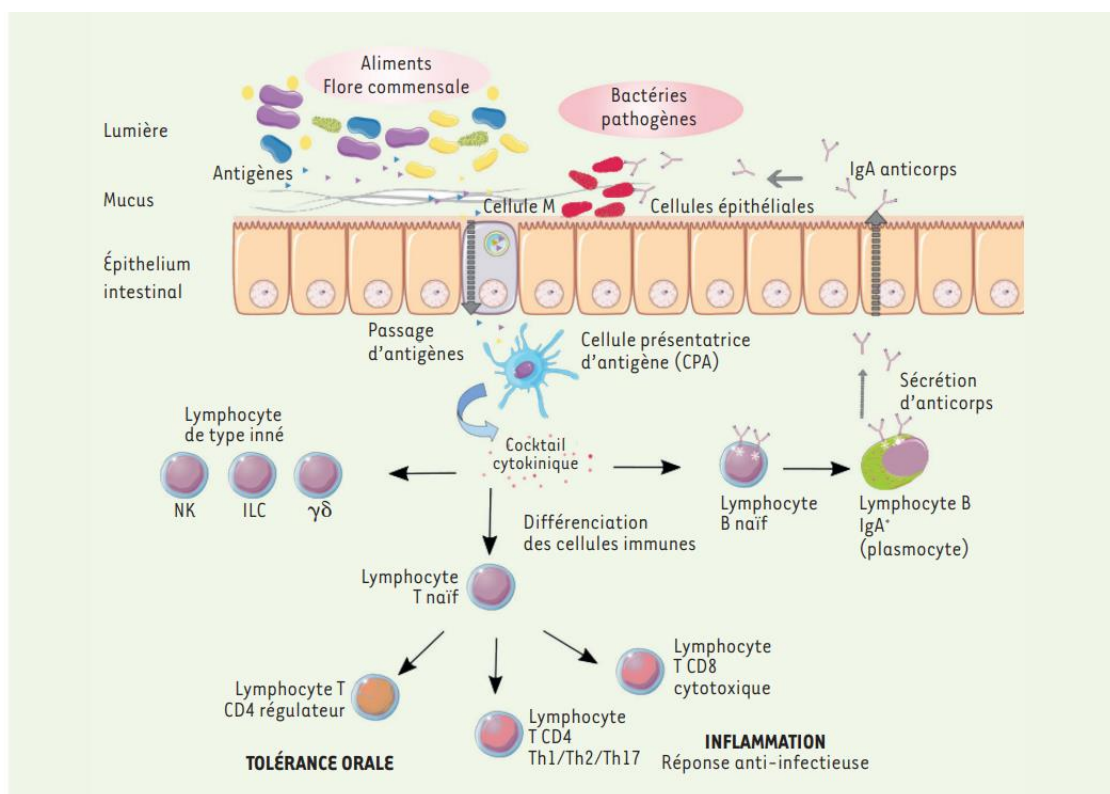


Figure 8 : Immunité intestinale (7)

L'écosystème intestinal se compose de 3 acteurs : la muqueuse intestinale, le microbiote intestinal et le système immunitaire intestinal.

Près de 60% de nos cellules immunitaires sont contenues dans l'intestin et le microbiote intestinal les stimule en permanence face aux menaces. (7) (27) Ces cellules immunitaires sont localisées dans le tissu lymphatique nommé GALT (pour *Gut Associated Lymphoid Tissue* ou tissu lymphoïde associé au tube digestif).

La **Figure 8** (7) décrit le rôle majeur des cellules épithéliales dans le développement, la fonctionnalité et l'équilibre du système immunitaire. Les cellules M, qui font partie des cellules épithéliales sont dépourvues de microvillosités (ne produisent pas de mucus) et jouent un rôle d'immunité passive ; c'est-à-dire la diffusion passive des antigènes par gradient de concentration et donc sans utiliser l'énergie cellulaire. Elle se fait par endocytose sélective. Cela va permettre la cascade d'activation et de recrutement des cellules de l'immunité innée qui est la première ligne de défense du système immunitaire.

En effet, les cellules épithéliales sont des cellules immunocompétentes qui permettent, via les récepteurs PRR (pattern recognition receptor), la présentation des antigènes aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA). (27) Ce sont les cellules dendritiques, les leucocytes (notamment les polynucléaires neutrophiles (PNN)), les monocytes, les macrophages, les cellules *natural killer* (NK). Une fois les CPA activées, elles phagocytent le pathogène, migrent vers les ganglions lymphatiques et présentent l'antigène aux lymphocytes B et T. Les lymphocytes B et T reconnaissent l'antigène et prolifèrent : il y a amplification clonale. Puis ils se différencient :

- Les lymphocytes B en plasmocytes qui produisent donc des anticorps (immunoglobulines)
- Les lymphocytes T en lymphocytes T cytotoxiques (LT8), en lymphocytes T régulateurs (LT4 reg) et en lymphocytes T helper (LT helper).

C'est l'immunité adaptative, qui confère une mémoire au système immunitaire. (23) Lors d'un nouveau passage de ce pathogène dans l'organisme, les anticorps permettront la neutralisation de l'antigène et *via* les LT8 sa destruction par phagocytose et lyse de la cellule infectée.

Les LT4reg permettent de réguler la réponse immunitaire de telle sorte qu'elle ne soit pas excessive et à l'origine de pathologies auto-immunes.(28)

Un déséquilibre du microbiote intestinal maternel (et ainsi du système immunitaire intestinal) serait corrélé à la survenue chez la mère de troubles métaboliques tels que le diabète gestationnel, l'obésité et chez le nouveau-né de troubles neurodéveloppementaux, de maladies allergiques et inflammatoires.(29)

2.4. Deux autres microbiotes en jeu pour la femme enceinte : le vaginal et le cutané

2.4.1. Introduction

La constitution du microbiote du nouveau-né se fait principalement au moment de l'accouchement ; et selon le mode d'accouchement, le microbiote généré diffère.(10)

En effet, lors d'un accouchement par voie basse, le microbiote du nouveau-né est généré par les microbiotes vaginal et fécal de la mère tandis que lors d'un accouchement par césarienne, le microbiote du nouveau-né se constitue en amont à partir du microbiote cutané de la mère et possiblement des microorganismes de l'environnement hospitalier.(23)

De ce fait, un microbiote défectueux de la mère est potentiellement transmis au nourrisson et peut être à l'origine de pathologies chroniques chez le futur adulte.

2.4.2. Le microbiote vaginal

Le microbiote vaginal est très peu diversifié, comparé aux autres microbiotes humain. Il est dominé à plus de 90% par les **lactobacilles**. (30) Les lactobacilles sont des bactéries lactiques, gram positifs qui confèrent le pH acide vaginal (compris entre 3,5 et 4,5) et protègent donc ainsi la paroi vaginale des organismes pathogènes.

Les 4 espèces les plus présentes sont *Lactobacillus (L) crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. Les lactobacilles sont dépendants de l'imprégnation oestrogénique, d'où son évolution tout au long de la vie d'une femme (puberté, grossesse, ménopause).(31)

En effet, le microbiote vaginal change radicalement entre la période prépubère, reproductive et post ménopausique. (32) Les œstrogènes entraînent un épaissement de l'épithélium vaginal qui devient alors plus résistant aux infections, les cellules se chargeant en glycogène. Ce glycogène, lorsqu'il est libéré, représente le substrat des lactobacilles qui en génèrent de l'acide lactique (plus il y a d'acide lactique produit et plus le pH s'acidifie). De ce fait, pendant la grossesse, l'augmentation du taux d'œstrogènes conduit à une modification du taux de lactobacilles.

Ce trouble peut favoriser la prolifération de levure telle que *Candida albicans* ou de bactéries anaérobies notamment *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* et *Prevotella*.(33) Ces souches

sont respectivement à l'origine de candidoses vaginales et de vaginoses bactériennes : deux infections à risque chez la femme enceinte.

L'eubiose ou équilibre du microbiote vaginal est ainsi indispensable au maintien à terme de la grossesse. Une dysbiose augmente le risque de naissance prématurée, de fausse couche. (33)

2.4.3. Le microbiote cutané

Le microbiote cutané est composé majoritairement des bactéries *Staphylococcus*, *Streptococcus* (les 2 représentent 40% du total), *Corynebacterium* et *Propionibacterium*. Cependant cette composition bactérienne varie selon la zone du corps humain. Par exemple au niveau des zones riches en sébum telles que le front, il y a une prédominance de *Staphylococcus* et *Propionibacterium*. Dans les zones plutôt humides comme les aisselles, *Corynebacterium* est l'espèce bactérienne majoritairement retrouvée.(34)

Le pH de la peau se situe autour de 5 et le microbiote cutané maintient cette acidité : ce qui constitue une barrière mécanique et biologique vis-à-vis de tout type d'agression.(11)

De plus, certaines espèces de bactéries telles que *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) sécrètent des peptides antimicrobiens (par exemple les modulines phénol solubles) pour empêcher la prolifération de pathogènes comme *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et produisent des sérines protéases capables d'inhiber le biofilm formé par *S. aureus*, bactérie impliquée dans la survenue de la dermatite atopique (pathologie inflammatoire cutanée chronique).(11)

S. epidermidis jouerait également un rôle important dans le système immunitaire. Elle intervient notamment en stimulant la production de B-défensines humaines (ce sont des peptides antimicrobiens qui participent à l'immunité innée) et en inhibant la production de cytokines pro inflammatoires.(11)

2.5. Le microbiote buccal

Après le microbiote intestinal, le microbiote buccal est le 2^e microbiote ayant une forte diversité microbienne. 1 mL de salive contient environ 10⁸ microorganismes et sa composition chez le nouveau-né diffère selon le mode d'accouchement. (35)

Comme pour la formation du microbiote intestinal, le microbiote buccal du nouveau-né est le reflet du microbiote vaginal de la mère lors de l'accouchement par la filière génitale, tandis qu'elle sera le reflet du microbiote cutané maternel lors d'un accouchement par césarienne.(36) Le microbiote buccal du nouveau-né est dominé par les genres *Prevotella*, *Lactobacillus* et *Bactéroïdes* lorsque l'accouchement s'est fait par voie basse et par les genres *Propionibacterium* et *Staphylococcus* lors de l'accouchement par césarienne.

Durant la grossesse, l'équilibre du microbiote buccal est primordial au bon déroulement de la grossesse. (37) En effet, la survenue de maladies buccodentaires est augmentée chez la femme enceinte. Du fait de l'augmentation de la production de progestérone, il a été observé une majoration du développement des espèces buccales pathogènes et de la plaque bactérienne, à l'origine de caries, gingivites (inflammation des gencives) voire parodontites (inflammation du parodonte pouvant entraîner le déchaussement dentaire). Ces affections bucco dentales maternelles peuvent être liées à la survenue de naissance prématurée. (38)

Une association a été établie entre la présence de maladie parodontale, dysbiose buccale et issue défavorable de grossesse. (35) En effet, le diabète gestationnel (DSG) représente un perturbateur du microbiote buccal maternel. Cela déséquilibre l'homéostasie buccale et amène à une réponse inflammatoire accrue des tissus parodontaux. Les agents pathogènes tels que *Streptococcus mutans* (bactérie responsable de l'initiation des caries dentaires) et *Porphyromonas gingivalis* (bactérie anaérobie responsable de gingivite) se voient accroître et exposer la femme enceinte à une issue défavorable de la grossesse.(39) Les caries et gingivites présentent des portes d'entrée pour ces pathogènes dans la circulation sanguine de la mère. Par la suite ils peuvent se propager au niveau du tissu placentaire et y causer des lésions qui entravent la croissance du fœtus en développement. La parodontite représente donc chez la femme enceinte un facteur de risque, entre autres, de faible poids à la naissance. (40) L'hygiène buccodentaire et l'équilibre du microbiote buccal sont donc indispensables au bon déroulement de la grossesse.

2.6. Les probiotiques

Les probiotiques sont des organismes vivants non pathogènes qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisantes, ont des effets bénéfiques sur la santé humaine. (41)

La supplémentation en probiotiques de la femme enceinte semble favoriser l'implantation d'un microbiote spécifique au nourrisson dans le but par exemple de réduire le risque d'allergie. Par plusieurs voies de signalisation, ils permettent de développer un effet anti-inflammatoire et grâce aux effets tolérogènes du système immunitaire et la modulation de la flore commensale (microbiote intestinal), cela permettrait de prévenir le développement d'allergies. (1) Les probiotiques interagissent avec les entérocytes et présentent plusieurs propriétés parmi lesquelles :

- La digestion des nutriments au niveau intestinal
- Le maintien de l'homéostasie du microbiote intestinal
- La stimulation de la production de mucus par l'épithélium intestinal (barrière physique face aux pathogènes)

C'est ce microbiote intestinal maternel que la femme enceinte transmettra au nourrisson lors de l'accouchement.

Les probiotiques sont principalement des bactéries des genres *Lactobacillus* (notamment *L. rhamnosus*), *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et la levure *Saccharomyces boulardii* qui est non pathogène et non systémique (reste dans le tube digestif et ne se répand pas dans tout l'organisme).

Remarque : Les produits laitiers fermentés, le kéfir, la choucroute, d'une manière générale les aliments fermentés apportent de bonnes bactéries mais le terme de probiotique ne peut être appliqué dans ce cas car aucune preuve *stricto sensu* ne démontre une amélioration de la santé humaine avec l'administration de ces produits.

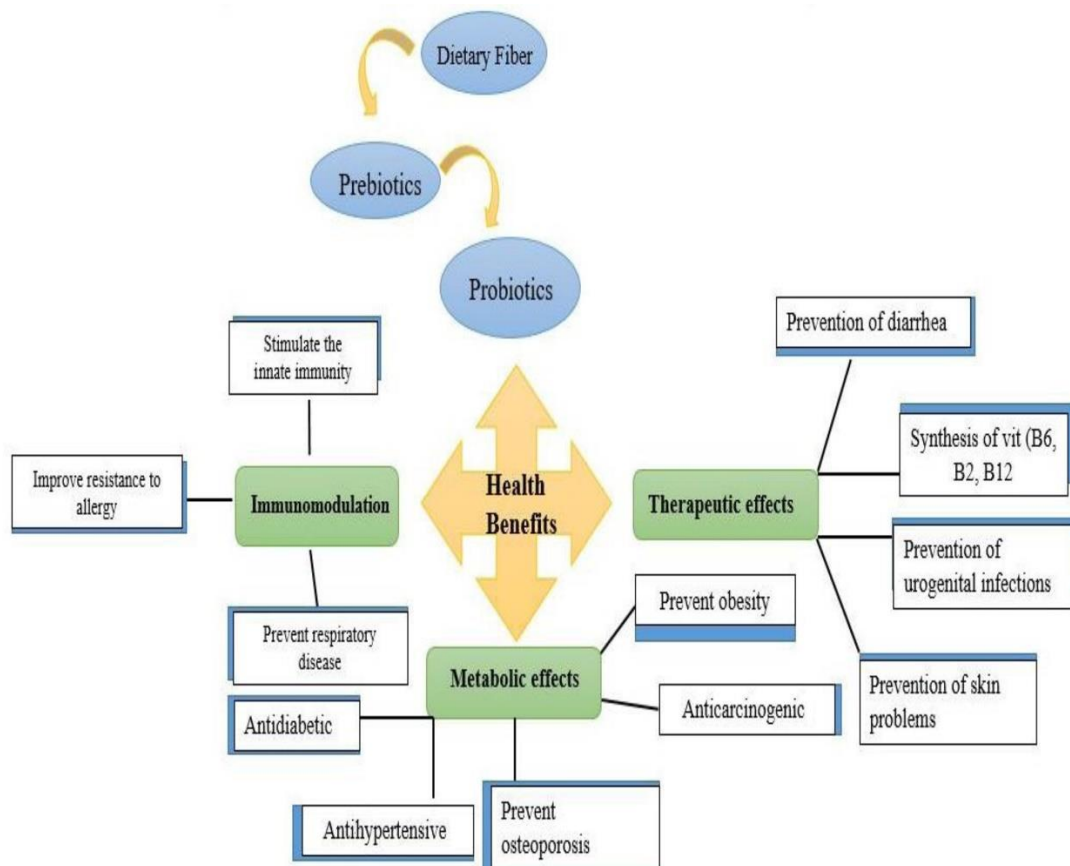


Figure 9: Effets des probiotiques dans la prévention de certaines pathologies (42)

Par les multiples rôles qu'ils exercent au sein de l'organisme, les probiotiques permettent notamment de maintenir la santé et prévenir la survenue des maladies comme l'illustre la **Figure 9** ci-dessus notamment chez la femme enceinte (42). En effet, ils stimulent le système immunitaire et empêchent le développement d'une infection en se fixant aux cellules épithéliales intestinales. Ainsi ils inhibent la croissance de souches pathogènes telles que *Clostridium*, *Shigella*, *Salmonella* et bien d'autres en occupant le terrain.

Un essai contrôlé randomisé a été réalisé sur 256 femmes enceintes de poids normal (donc non pathologique pour la grossesse). Une capsule par jour dosée à 10^{10} UFC (unités formant des colonies) de *Lactobacillus rhamnosus* GG combiné à *Bifidobacterium lactis* BB12 a été administrée à une partie d'entre elles tandis que l'autre partie a reçu un placebo. L'UFC est une unité de mesure utilisée pour quantifier les microorganismes viables d'une culture microbiologique dans un échantillon solide comme la gélose.

Cela a été réalisé du début de la grossesse jusqu'à la fin de l'allaitement maternel exclusif. Cette étude a montré une réduction significative du risque de diabète gestationnel de 34% (groupe placebo) à 13% (groupe probiotiques). (43)

Dans le même ordre d'idée, un essai randomisé contrôlé a été conduit sur 82 femmes enceintes pendant leur troisième trimestre de grossesse. (43) Un groupe a consommé 200 g de yaourt conventionnel (contenant des cultures de démarrage de *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*) par jour tandis que l'autre groupe a reçu 200 g de yaourt enrichi en probiotiques (contenant des cultures de démarrage de *S. thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* enrichies en *L acidophilus* LA5 et *Bifidobacterium lactis* BB12).

La glycémie ainsi que la résistance à l'insuline ont été mesurées. Lorsque l'insuline est sécrétée par les cellules B pancréatiques (des ilots de Langherans), celle-ci permet l'entrée du glucose au niveau musculaire, adipeux et hépatique par leur sensibilité à l'insuline. Lorsque le taux de glucose continue d'augmenter, la sécrétion d'insuline augmente également pour compenser (hyper insulinémie) jusqu'à épuisement des cellules B pancréatiques. Cela amène à une résistance à l'insuline des cellules musculaires, adipeuses et hépatiques : la glycémie augmente. Cette résistance à l'insuline est évaluée à l'aide du modèle homéostatique de la résistance à l'insuline (HOMA-IR pour *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*). La mesure de la glycémie ainsi que de la résistance à l'insuline ont mis en exergue des différences significatives entre ces deux types de yaourts, en faveur des yaourts enrichis en probiotiques.

Ces 2 études sont illustrées par La **Figure 10** ci-après.

Bactéries (avec dosage en UFC/jour)	Période d'intervention	Nombre de participants	Effets
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 (1×10^{10}) et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (1×10^{10})	Du 1er trimestre jusqu'à la fin de l'allaitement maternel exclusif	256	Diminue le risque de développer un DSG chez les femmes de poids normal
<i>Streptococcus thermophilus</i> (1×10^7), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (1×10^7), <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 (1×10^7), et <i>B. lactis</i> BB12 (1×10^7)	cours de 9 semaines au cours du 3ème trimestre	82	Diminue la résistance à l'insuline

Figure 10: Effets des probiotiques sur le poids gestationnel et le diabète gestationnel (43)

Une autre étude a été menée chez des femmes dès la 35^e semaine de gestation jusqu'à 6 mois après l'accouchement (ces femmes ont allaité exclusivement leur nourrisson durant ces 6 mois). (43) Elles ont ingéré une fois par jour une capsule dosée à 6×10^9 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* HN001. Cela a démontré une réduction significative de 50% de la prévalence d'eczéma atopique chez les enfants de 2, 4 et 6 ans. (43)

2.7. Les prébiotiques

Un prébiotique se définit comme un polysaccharide non digestible par l'homme mais qui sert de substrat et permet de stimuler la croissance et le métabolisme de micro-organismes commensaux (les probiotiques) : le prébiotique est la source nutritive du probiotique. (41)

Les prébiotiques remplissent obligatoirement trois critères (44):

- Être résistant à la digestion au niveau de l'estomac ainsi que la partie haute de l'intestin (duodénum)
- Être fermentescibles par le microbiote intestinal

- Stimuler la croissance et l'activité des bactéries intestinales bénéfiques pour la santé humaine

Les prébiotiques sont le plus souvent des polysaccharides dont les plus connus et les plus étudiés sont les fructanes, comme l'inuline (présente généralement dans des racines ou des rhizomes) et les fructo-oligosaccharides (FOS), et les galacto-oligosaccharides (GOS). (44) Ils sont retrouvés dans des légumes comme le poireau, l'ail, ou l'artichaut.

Des études chez la souris de lésion cutanée mimant une dermatite atopique ont été menées, en supplémentant en prébiotiques les souris gestantes.(42) Cela se résultait sur une réduction de l'inflammation cutanée et de la production d'IgE totale. Ces études convergent vers un effet préventif d'allergie cutanée chronique telle que la dermatite atopique chez la progéniture en supplémentant la souris gestante en prébiotiques. Ce qui démontre l'existence possible d'une transmission mère/fœtus. (42)

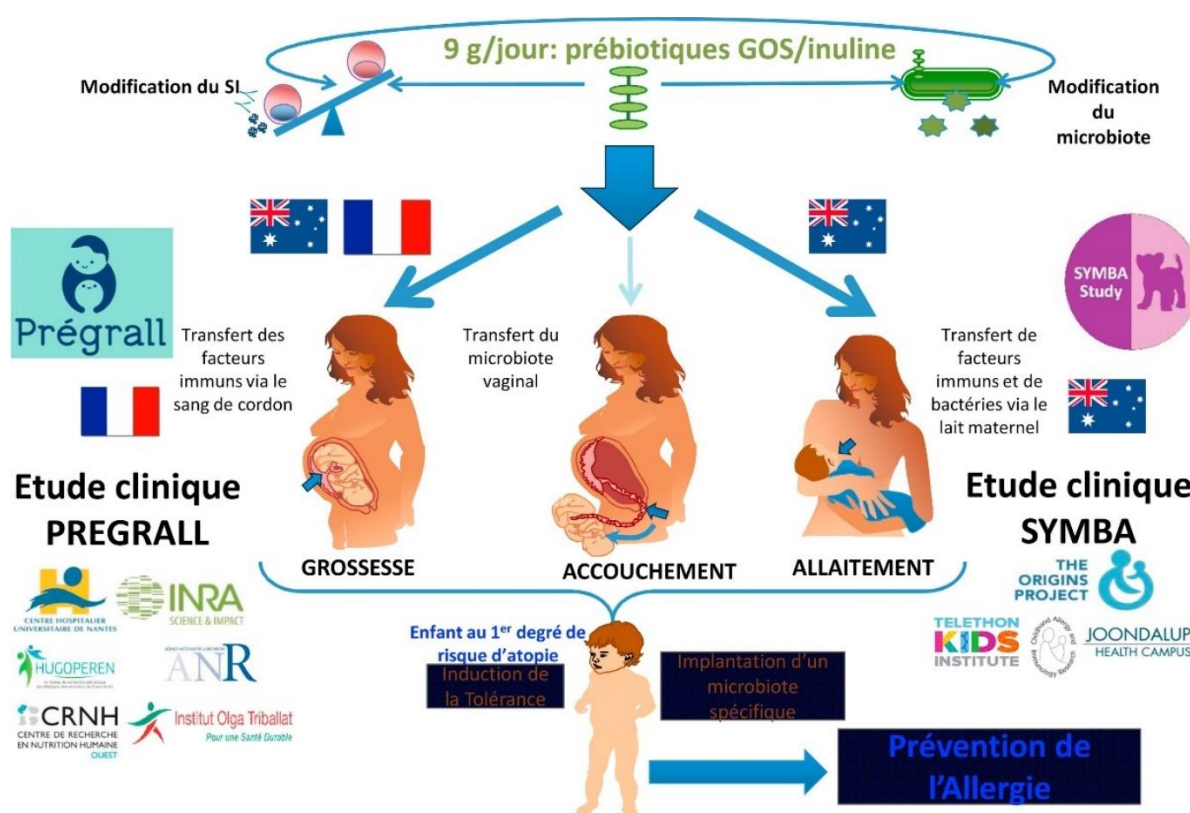


Figure 11: Prébiotiques et prévention des allergies du nourrisson dans 2 études cliniques en cours (45)

Trente à 40% de la population mondiale souffre d'allergie et cette prévalence tend à s'accroître dans les années futures et probablement toucher 1 personne sur 2 d'ici 2050 (45). Chez les enfants, la prévalence est de 10% et elle atteint 20-30% chez les enfants ayant un parent au premier degré allergique. (46)

Deux études cliniques sont actuellement réalisées chez la femme enceinte puis allaitante (l'étude clinique PREGALL mise en place en France et l'étude clinique SYMBA mise en place en Australie), illustrées par la **Figure 11** (45).

L'étude PREGALL est un essai multicentrique en double aveugle étudiant l'impact de la supplémentation maternelle anténatale en GOS/Inuline dans la prévention de la dermatite atopique chez l'enfant à risque à un an. L'étude SYMBA quant à elle est un essai monocentrique (étude menée sur un seul centre de recrutement) en double aveugle étudiant l'effet d'une intervention nutritionnelle en GOS/Inuline lors de la grossesse et jusqu'à 6 mois d'allaitement sur le développement d'allergie chez l'enfant à risque. La supplémentation par de l'inuline et des GOS pendant la grossesse et l'allaitement à 9 g/jour semble modifier le système immunitaire et le microbiote du nourrisson et ainsi diminuer le risque d'allergies chez le nourrisson (allergie alimentaire, allergie respiratoire, dermatite atopique). (47) Chez le rongeur, ils renforcent la perméabilité intestinale et stimulent les voies de signalisation du système immunitaire chez la mère : ce qui conduit à une meilleure tolérance alimentaire et un équilibre du microbiote maternel. Ce dernier est transféré pendant la période périnatale au fœtus via les échanges placentaires, au nouveau-né lors de l'accouchement physiologique par le microbiote vaginal et au nourrisson au cours de l'allaitement par le lait maternel et aussi par la peau par contact direct. L'intérêt chez l'humain d'une utilisation des prébiotiques par la mère n'est pas encore clairement prouvé. (47)

Le concept DOHAD cité plus haut (2.1) stipule que l'environnement nutritionnel de la mère pendant la gestation a un impact considérable sur la survenue de pathologies chroniques chez le futur adulte comme les allergies (3)

Sept études chez des populations de souris gestantes ont été compilées dans une revue de 2019 par Selle et collaborateurs : 3 études portaient sur la supplémentation maternelle et de la descendance en prébiotiques et 4 portaient sur la supplémentation maternelle uniquement en prébiotiques. L'objectif était d'évaluer chez la descendance si cela avait un impact sur la prévention du

développement d'allergies (cutanée, alimentaire et asthme) ; elles sont regroupées dans ce **Tableau**

I ci-après :

Tableau I: Etudes précliniques réalisées chez la souris sur la supplémentation en prébiotiques de la souris gestante et de la descendance : observation des résultats chez la descendance (44)

Auteurs	Année	Aspect étudié	Prébiotiques utilisés	Âge des animaux	Durée de la supplémentation	Résultat
<u>Supplémentation maternelle et de la descendance : Observation chez la descendance</u>						
Reiko Fujiwara, Naoki Takemura, Jun Watanabe and Kei Sonoyama	2010	Inflammation cutanée	50g/kg de FOS	Souris 8 semaines	Gestation et allaitement ainsi que jusqu'à la fin du protocole	Diminution de la gravité de la dermatite atopique
Pascal Gourbeyre, Nicolas Desbuard, Guilaine Gremy, Sophie Le Gall et al.	2012	Allergie alimentaire	40g/kg de GOS : inuline	Souris 6 à 12 semaines	Gestation et allaitement ainsi que jusqu'à la fin du protocole	Stimulation de la tolérance immunitaire et renforcement de la barrière intestinale
Pascal Gourbeyre, Nicolas Desbuard, Guilaine Gremy, Olivier Tranquet, et al.	2013	Allergie alimentaire	40g/kg de GOS : inuline	Souris 6 à 12 semaines	Gestation et allaitement ainsi que jusqu'à la fin du protocole	Augmentation des biomarqueurs de la tolérance après sensibilisation
<u>Supplémentation maternelle et observance chez la descendance</u>						

Reiko Fujiwara, Naoki Takemura, Jun Watanabe, Kei Sonoyama	2010	Inflammation cutanée	50g/kg de FOS	Souris 8 semaines	Gestation et allaitement	Diminution de la gravité de la dermatite atopique
Astrid Hogenkamp, Suzan Thijssen, Naomi van Vlies, Johan Garssen	2015	Asthme allergique	50g/kg de GOS	Souris 8 semaines	Gestation	Diminution de l'hyperréactivité des voies aériennes et des IgE spécifiques
Astrid Hogenkamp, Leon MJ Knippels, Johan Garssen, Betty CAM van Esch	2015	Allergie alimentaire	50g/kg de GOS	Souris 10 semaines	Gestation ou allaitement	Diminution des symptômes allergiques
Bouchaud G, Castan L, Chesne J, Braza F, Aubert P, Neunlist M, Magnan A, Bodinier M.	2015	Allergie alimentaire	40g/kg de GOS : inuline	Souris 8 semaines	Gestation et allaitement	Modification du microbiote intestinal, protection de la barrière intestinale et induction d'une tolérance immunitaire

La conclusion était que la supplémentation chez la souris gestante périnatal et post natal entraîne une modification du microbiote intestinal et son renforcement. Ce dernier est transmis à la descendance qui présente une réduction du risque d'allergie, une meilleure tolérance du système immunitaire et un renforcement de la barrière intestinal. (44)

2.8. Les post biotiques

Les post biotiques sont des substances produites par l'interaction entre les probiotiques et les prébiotiques, et comme les AGCC (tels que le butyrate, source d'énergie des entérocytes) ces substances ont des effets bénéfiques pour l'organisme.(48). Les entérocytes représentent un type de cellules de l'épithélium intestinal qui forment barrière et qui se renouvellent tous les 2 jours environ. Les post biotiques sont les produits de la fermentation des polysaccharides végétaux par le microbiote intestinal.

Les post biotiques présentent des propriétés pléiotropes (c'est-à-dire qu'ils ont des rôles multiples) car impliqués dans de nombreux processus physiologiques.

Ils ont entre autres des propriétés immunomodulatrices. Par exemple le butyrate est impliqué dans la différenciation des lymphocytes T régulateurs (L Treg) au niveau de l'intestin.

D'autre part ils sont impliqués dans la prévention d'infection.(49) En effet, des essais cliniques randomisés et en double aveugle ont été menés auprès de nourrissons et d'enfants âgés entre 12 et 48 mois (377 enfants) durant 3 mois.(49) Ces derniers ont ingéré quotidiennement soit du riz fermenté au *Lactobacillus paracasei* (un post biotique) = groupe A, soit du lait de vache fermenté avec *L. paracasei* = groupe B, soit un placebo = groupe C. Il s'en est conclu une diminution du taux d'incidence de maladies infectieuses courantes telles que la diarrhée, la gastro entérite. La proportion d'enfants atteints étaient plus faibles dans les groupe A (51,8%) et B (65,9%) que dans le groupe C (80,3%).(49)

3. Vitamines, minéraux et grossesse

Au cours de la grossesse, les besoins nutritionnels et micro nutritionnels augmentent du fait de la présence du fœtus. Chez la femme enceinte, une alimentation mal équilibrée ou insuffisante peut exposer à des carences de vitamines et minéraux et donc présenter un obstacle au bon développement du fœtus.

Dans ce cas de déficit, une supplémentation peut être mise en place lors de la grossesse

3.1. Les vitamines

Une vitamine est une substance organique non énergétique nécessaire à l'organisme. Certaines sont synthétisées par l'organisme en quantité insuffisante : il s'agit des vitamines K et D. Et d'autres ne sont pas du tout synthétisées par l'organisme : Vitamines A, E, B, C. De ce fait les vitamines doivent être apportées par l'alimentation afin de couvrir les besoins journaliers. (50)

Les vitamines sont classées en deux groupes principaux :

- Les vitamines liposolubles : A, D, E, K. Du fait de leur solubilité dans les lipides, l'organisme peut les stocker dans les tissus adipeux et le foie. Une consommation excessive expose à des risques de surdosage à l'origine de pathologies telles que l'hypercalcémie (surdosage en vitamine D), les troubles hépatiques (dans le cas d'une hypervitaminose A). De ce fait, avant toute supplémentation, un dosage de la vitamine est recommandé.
- Les vitamines hydrosolubles : groupe B (sauf la vitamine B12) et la vitamine C ne présentent pas de risque de surdosage car éliminées dans les urines.

Ces vitamines sont essentiellement apportées par les aliments. Après ingestion, ceux-ci sont absorbés au niveau intestinal (intestin grêle) et permettent d'obtenir des macronutriments énergétiques (glucides, lipides, protéides) et des micronutriments non énergétiques (vitamines et minéraux). Il est donc important d'avoir une alimentation équilibrée et variée pour un apport optimal des vitamines qu'on ne peut pas synthétiser.

Les vitamines jouent de nombreux rôles indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.(50)

- Structure

Elles sont impliquées dans la composition et la structure des tissus, l'élasticité et la souplesse. La vitamine B6 (ou biotine) par exemple permet la multiplication cellulaire de la peau, la vitamine A permet aux tissus cutanés de se réparer et la vitamine C intervient dans le développement des anti oxydants. (51)

- Croissance

Elles permettent la croissance et la solidité du squelette. Par exemple, la vitamine D est responsable de la régulation du métabolisme du calcium nécessaire au maintien d'un squelette sain et minéralisé. (52)

- Protection

Elles jouent un rôle de protection de l'organisme par les propriétés anti oxydantes de certaines.(53) Le beta carotène (qui provient de la vitamine A) et la vitamine E ont des activités anti oxydantes et permettent donc de lutter contre les radicaux libres (qui sont pro inflammatoires).

- Santé

Un apport optimal permet de prévenir l'apparition de maladies cardiovasculaires, de bloquer la synthèse de composés cancérogènes. (50)

Les besoins en micronutriments augmentent chez la femme en période de gestation. De ce fait, l'état nutritionnel maternel est très important au bon déroulement de la grossesse car impacte directement le développement du fœtus. (54). En effet certaines carences vitaminiques impactent la croissance du nourrisson et la survenue potentielle de maladies chroniques à l'âge adulte. Le but ici est de réduire tous ces risques.

L'incidence élevée des carences vitaminiques amènent les professionnels de santé à supplémenter d'office les femmes enceintes. Mais cela doit-il être systématique ? Non. Une supplémentation doit être justifiée par une carence ou des facteurs de risque de carence dont on a eu connaissance à la suite d'un entretien avec la patiente, notamment sur son mode alimentaire ou d'un dosage sanguin. Il y a des cas où une supplémentation peut devenir délétère et ne pas être efficace pour la femme enceinte (notamment le fer). (55)

3.1.1. La vitamine A

3.1.1.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors de la grossesse

De par son rôle dans la vision, la vitamine A est importante pendant la période de gestation car impacte sur le développement du fœtus.(54) Cette vitamine liposoluble est retrouvée dans les aliments d'origine :

- Animale sous forme de rétinol : le foie de veau, les œufs, les poissons...

- Végétale sous forme de beta carotène : (fruits et légumes) épinards, chou, laitue, carotte, citrouille... Cette forme sera convertie en vitamine A dans le foie, où la vitamine A est stockée.(56)

Elle est associée au bon fonctionnement du système visuel, à l'intégrité épithéliale et à la fonction immunitaire. Au cours de la grossesse, toutes ses fonctions se déroulent également chez le fœtus. Les femmes enceintes ont un besoin basal en vitamine A de 370 µg par jour avec un apport journalier recommandé (AJR) de 770 µg et une dose maximale de 3 mg par jour (**Figure 12**). (57)

Vitamine A	
Source alimentaire	Animales (abats, poissons, œufs...) et végétales (chou, carotte, citrouille...)
Besoin basal chez la femme enceinte	370 µg par jour
AJR chez la femme enceinte	770 µg par jour
Dose maximale chez la femme enceinte	3000 µg par jour

Figure 12: Source de vitamine A et besoins de la femme enceinte (57)

3.1.1.2. Si défaut, risques pathologiques

Une carence en vitamine A durant la grossesse peut être à l'origine de l'altération du système immunitaire du fœtus ou une exposition à des maladies infectieuses. (57) La complémentation ne sera nécessaire que lorsqu'une carence est mise en évidence ou si l'échange avec la femme enceinte se conclut par un apport alimentaire insuffisant (consommation insuffisante de viande, huile de poisson, produits laitiers pasteurisés, végétaux tels que carotte orange, poivron) pour éviter une hypervitaminose A également tératogène. L'hypervitaminose A se manifeste chez la mère par une anorexie, une hépatomégalie, des insomnies, des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), des œdèmes des paupières. (56) L'anorexie peut être à l'origine de malnutrition fœtale et donc présenter un risque pour l'issue de la grossesse.

3.1.1.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

Actuellement, l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la supplémentation systématique en vitamine A des femmes enceintes dans les zones présentant une carence endémique en vitamine A (les zones où la cécité nocturne se produit = héméralopie) tels que l'Indonésie et le Népal.(57)

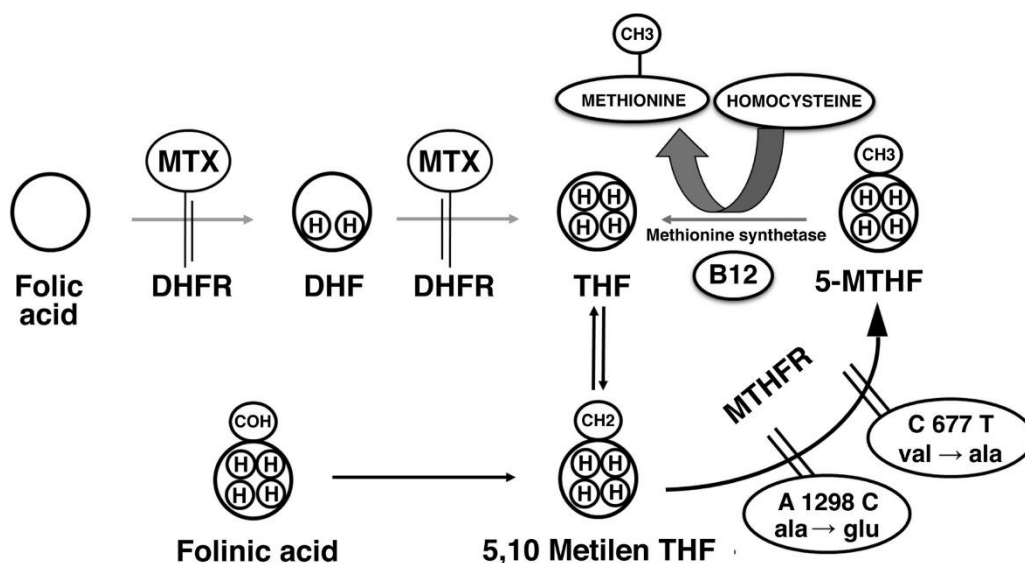
La supplémentation durant la grossesse a révélé une amélioration du système immunitaire et une diminution de la cécité nocturne. De plus, la supplémentation en vitamine A effectuée en post partum a mis en exergue une amélioration de la fonction pulmonaire chez l'enfant allaité. En ce sens, une supplémentation pendant la période gestationnelle et en post partum est suggéré.(58)

3.1.2. La vitamine B9

3.1.2.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

La vitamine B9 (les folates) intervient dans l'hématopoïèse (synthèse des globules rouges) ainsi que dans la fabrication de l'ADN. Une fois absorbé, le folate est métabolisé en dihydrofolate (DHF) puis en 5 méthyl tétrahydrofolate (5-MTHF), la forme circulante et active de la vitamine B9 (**Figure 13**). (59)(58) Cette réaction moléculaire a lieu dans le foie.

Certains médicaments tels que le méthotrexate inhibent la DHFR et perturbent ainsi le métabolisme de l'acide folique et réduit la biosynthèse de la 5-MTHF. Dans ces cas, l'administration d'acide folinique pourrait être une alternative.



MTX : méthotrexate DHF : dihydrofolate DHFR : dihydrofolate réductase THF : tétrahydrofolate
5-MTHF : 5 méthyl tétrahydrofolate MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase
Ala : alanine glu : glutamate

Figure 13: Cycle de transformation hépatique de l'acide folique (60)

Comme illustré **Figure 13**, le 5-MTHF intervient dans le catabolisme de l'homocystéine (61) (acide aminé essentiel) en tant que cofacteur en méthionine.

Chez la femme enceinte, son rôle est très important dans la fermeture complète du tube neural chez le fœtus (donc durant le premier trimestre et la période de préconception). Les folates interviennent dans la fabrication de l'ADN, plus spécifiquement dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Ainsi cette carence est impliquée dans la survenue d'anémie mégaloblastique (indiscernable de celle due à une carence en vitamine B12), source de complications pendant la grossesse.

3.1.2.2. Si défaut, risques pathologiques

Le premier trimestre de la grossesse (12 premières semaines de gestations) correspond à la période de division cellulaire, l'embryon se développe très rapidement notamment son tube neuronal. (62) C'est également pendant cette période que les risques de malformations congénitales sont importants. Une carence en folates représente des risques importants d'anomalie de fermeture du tube neural (nommée Spina Bifida), d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance ou encore de fausse couche due à une augmentation du risque d'hyperhomocystéinémie. (61)(63)

- Folates et Spina bifida

Parmi les anomalies fœtales les plus fréquentes les anomalies cardiaques sont majoritaires suivi par les anomalies du tube neural (notamment le *Spina bifida*). (59) Le *Spina bifida* est une anomalie de fermeture du tube neural du fœtus, qui survient au premier trimestre de grossesse (entre 22 et 26 jours de grossesse). C'est le trimestre au cours duquel la division cellulaire est la plus importante (l'embryogenèse) et le tube neural se forme à ce moment-là.

Selon l'emplacement et l'étendue de cette anomalie au niveau du tube neural, elle peut nécessiter une interruption médicale de grossesse (IMG) du fait de la non-viabilité du fœtus.

Sur la **Figure 14** qui représente le *Spina bifida*, l'image **A** met en évidence une échographie prénatale de la région sacro lombaire avec une protrusion des méninges (c'est le diagnostic prénatal du Spina bifida). L'image **B** illustre un fœtus après IMG. Le fœtus était atteint d'un *Spina bifida* avec ouverture sacrée (méningocèle voire myéloméningocèle et donc non viable).

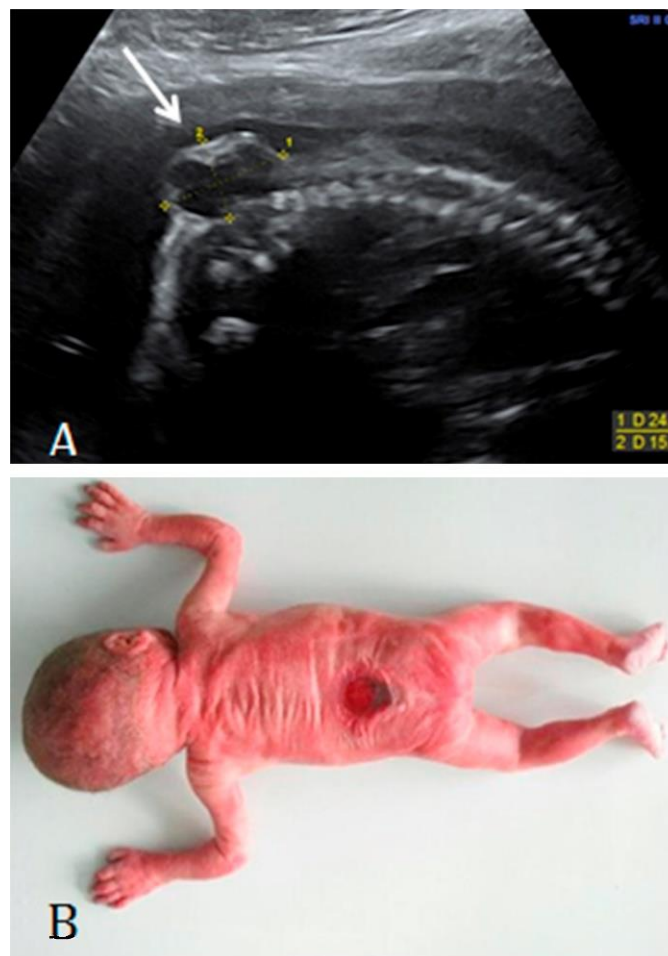


Figure 14: Spina bifida (59)

La commission de la haute autorité de santé (HAS) confirme l'intérêt d'une supplémentation de 400 µg d'acide folique quatre semaines avant la conception (d'où l'importance de démarrer la prise dès le désir de grossesse (période de préconception) et sa poursuite jusqu'à huit semaines après, dans le but de prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (=

Spina bifida). (64)(65) Cette supplémentation est augmentée à 5 mg chez les femmes ayant eu des antécédents de Spina bifida ou suivant un traitement antiépileptique (source de carence en folates).

- **Folates et troubles du spectre autistique (TSA)**

Selon l'OMS, Les troubles du spectre autistique (TSA) se définissent par une affection neurodéveloppementale caractérisée par un degré d'altération du comportement social (comportement restreint et répétitif) et de la communication sociale.(66) La prévalence mondiale des troubles du spectre autistique serait de 1 personne sur 160. Les nombreuses recherches exposent plusieurs facteurs à risque de développer un autisme, notamment génétiques, mais aussi environnementaux. Il faut savoir que les troubles du spectre autistique ont explosés ces dernières années. (66) est-ce en relation avec une évolution défavorable de l'alimentation et du microbiote intestinal ?

C'est une pathologie du neurodéveloppement, et donc certaines équipes ont entre autres étudiées l'intérêt de supplémenter les mères en acide folique durant la grossesse dans la prévention de la survenue de TSA. (67)

En effet, des études ont mis en lumière qu'une supplémentation de la femme enceinte d'au moins 400 µg d'acide folique par jour, provenant de source alimentaire et de supplément, réduirait le risque de survenue de TSA de la progéniture d'au moins 43%, *versus* à une femme enceinte non supplémentée en acide folique.(67) La revue portait sur 10 études au total dont 6 études cohorte et 4 études cas témoins, regroupées dans le **Tableau II** ci-après.

Tableau II: Etudes sur la supplémentation prénatale et les troubles du spectre autistique (67)

Auteurs	Conception de l'étude	Population étudiée	Mode d'absorption en acide folique	Moment de l'admission de l'acide folique
Surén P et al. (2013)	Etude de cohorte prospective	Etude de cohorte norvégienne sur la mère et	Apport en acide folique avec d'autres nutriments	Avant et au début de la grossesse

		l'enfant (Norvège)		
DeVilbiss et al (2017)	Etude de cohorte prospective	La cohorte de jeune de Stockholm (Suède)	Apport en acide folique seulement	Début de grossesse
Virk et al. (2016)	Etude de cohorte basée sur la population	Cohorte nationale danoise de naissance de femme enceinte (Danemark)	Apport en acide folique avec d'autres nutriments	Avant et au début de la grossesse
Schmidt et al. (2019)	Etude de cohorte prospective	Marqueurs du risque d'autisme chez les bébés : apprendre les signes précoces, (Californie, États-Unis)	Apport en acide folique avec d'autres nutriments	Début de grossesse
Levine et al. (2018)	Etude de cohorte	Une étude de cohorte de cas établie en reliant les registres de soins de santé des soins de santé de (Meuhedet, Israël)	Apport en acide folique avec d'autres nutriments ; Apport en acide folique seulement	Avant et pendant la grossesse
Schmidt et coll. (2012)	Etude cas- témoins	Les risques de l'autisme infantile de la génétique et de l'environnement, (Californie, États-Unis)	Apport en acide folique avec d'autres nutriments	Début de grossesse

Schmidt et al. (2017)	Etude cas- témoins	Les risques de l'autisme infantile de la génétique et de l'environnement, (Californie, États-Unis)	Apport en acide folique avec d'autres nutriments	Début de grossesse
Li et al. (2018)	Etude cas- témoins	Base de données clinique et environnementale sur l'autisme (Chine)	Apport en acide folique avec d'autres nutriments	Avant et pendant la grossesse
Tan et al. (2019)	Etude cas- témoins	Au total, 617 enfants ont été inclus dans l'étude	Apport en acide folique seulement	Avant et au début de la grossesse
Nilsen et coll. (2013)	Etude de cohorte de registre national	La population nationale, Norvège (1999- 2007)	Apport en acide folique	Avant et/ou pendant la grossesse

Ces études ont conclu à une diminution du risque de trouble du spectre autistique chez la femme enceinte supplémentée en acide folique par rapport à une femme enceinte non supplémentée en acide folique.

3.1.3. La vitamine B12

3.1.3.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

La vitamine B12, aussi nommée cobalamine, est une vitamine apportée par l'alimentation essentiellement d'origine animale (la viande, les œufs) et les produits laitiers. (62)

Du fait de l'apport d'origine animale majoritaire, cette carence peut souvent être retrouvée chez les individus pratiquant le végétarisme. Cette vitamine est particulièrement impliquée dans la synthèse de myéline et, tout comme la vitamine B9, dans la synthèse de l'ADN et le métabolisme de l'homocystéine(**Figure 15**).(61)

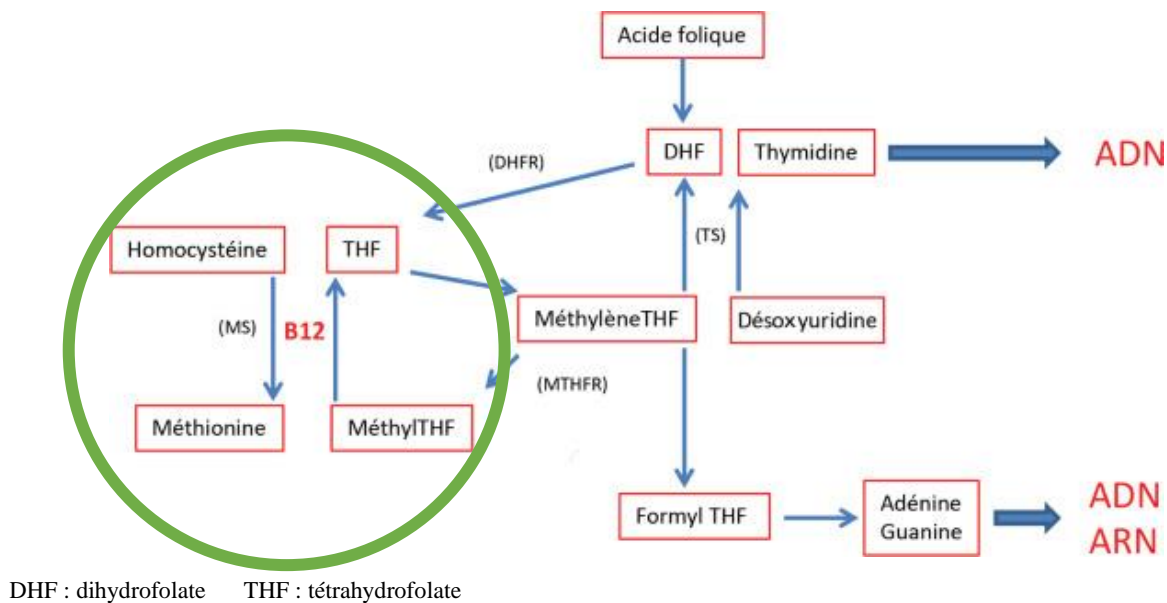


Figure 15: Rôles de la vitamine B12 (62)

3.1.3.2. Si défaut, risques pathologiques

Chez la femme enceinte végétarienne, une attention sera particulièrement portée sur son dosage en vitamine B12 car un taux bas est associé à un risque de survenue de troubles neurologiques. (68) La carence chez la femme allaitante peut amener chez le nourrisson à un défaut de développement cérébral, de retard psychomoteur.

Également, des études ont démontré un probable lien entre un taux bas de vitamine B12 et l'augmentation du risque de survenue de diabète gestationnel. (69) En effet, la cobalamine participe à la réduction de l'homocystéine en méthionine, comme illustré sur la Figure 16, et la carence en cobalamine peut aboutir un déficit en méthionine et dans le sens inverse à une hyperhomocystéinémie. Cela pourrait réduire le dépôt de tissu maigre, et être impliqué dans

la survenue de diabète gestationnel. La vitamine B12 intervient également dans la synthèse de la forme active de l'acide folique (Méthyl tétrahydrofolate).

- **Risque de diabète gestationnel**

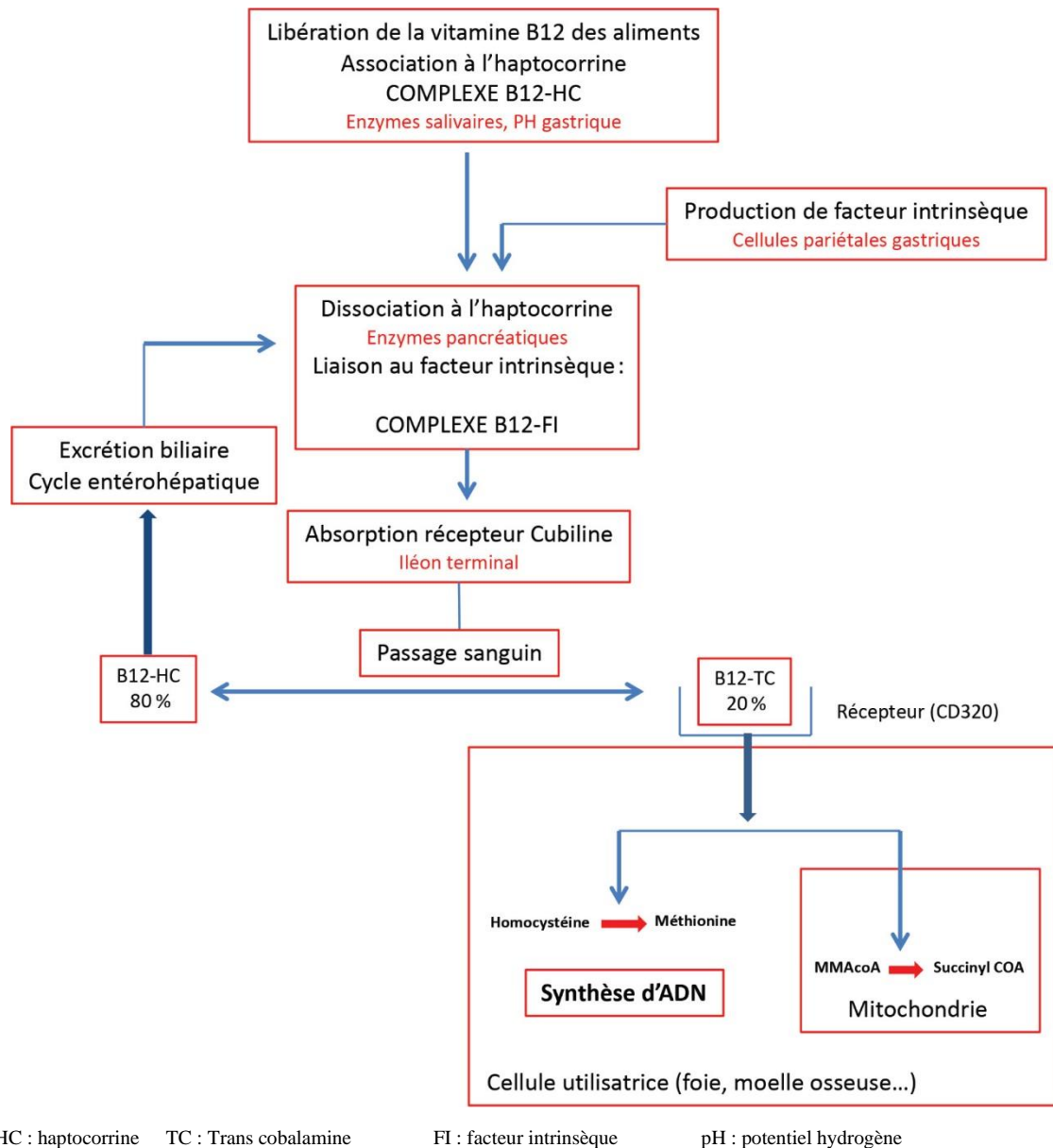


Figure 16: Absorption, circulation et utilisation de la vitamine B12 (62)

Une fois la vitamine B12 libérée des protéines alimentaires (exemple viandes) par l'action de la salive (enzymes salivaires), elle se lie à l'haptocorrine pour ne pas être dégradée par le pH gastrique très acide. Arrivé au duodénum, les enzymes pancréatiques dégradent l'haptocorrine et la

cobalamine se lie alors au facteur intrinsèque (produit par les cellules pariétales gastriques). Le facteur intrinsèque va permettre l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal : passage sanguin. Ainsi c'est la forme trans cobalamine qui sera impliquée dans la synthèse de la méthionine, de l'ADN et la production d'énergie cellulaire.(62)

Comme encadré sur la **Figure 16**, la carence en vitamine B12 entraîne également une altération de la conversion du méthyl malonyl-CoA en succinyl-CoA, qui a été associée à la résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline contribuerait à l'étiologie du diabète gestationnel.(68)

- **Risque de perte de grossesse précoce**

	Contrôles (n = 70)	EPL (n = 83)	Valeur de P
Acide folique (ng/mL)	11.17 (6.71)	15.04 (7.67)	.0012 ^b
Vitamine B12 (pg/mL)	385.15 (179.36)	294.81 (167.30)	.002 ^b
Homocystéine (μmol/L)	11.35 (3.74)	13.59 (8.8)	.042 ^{un}

Les données sont présentées comme moyennes (±S.D.), Carence en acide folique : <4 ng/mL, Hyperhomocystéinémie : 10 μmol/L ≥, Carence en vitamine B12 : <200 pg/mL

Figure 17: Concentrations plasmatiques d'acide folique, de vitamine B12 et d'homocystéine chez les témoins sains et les cas de perte de grossesse précoce (70)

La **Figure 17** illustre une étude menée chez des femmes enceintes saines (n=70) et des femmes ayant vécu une perte de grossesse précoce (n=83). En comparaison, le taux de vitamine B12 est plus faible et le taux d'homocystéine plus élevé dans les cas de perte de grossesse précoce que chez les sujets sains. La carence en vitamine B12 associée à une hyperhomocystéinémie augmenterait donc le risque de perte de grossesse précoce.(70)

3.1.3.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

Une forte association entre les concentrations plasmatiques en vitamine B12 chez la mère et le nourrisson à l'accouchement a été mise en évidence montrant que le statut en B12 de la mère affecte l'état vitaminique fœtal à la naissance. Une supplémentation sera particulièrement recommandée chez les femmes ayant des restrictions alimentaires comme le véganisme pour limiter les risques de troubles neurologiques fœtaux, de croissance fœtale ou la perte de la grossesse.(71)

3.1.4. La vitamine D

3.1.4.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

La vitamine D joue le rôle important dans le métabolisme phosphocalcique, la rigidité et le maintien des os ainsi que la croissance du squelette fœtal. C'est un nutriment essentiel au bon développement fœtal.(72)

Cette vitamine est liposoluble et agit comme une hormone. Elle est synthétisée par l'organisme, libérée dans le sang et agit sur d'autres organes et systèmes de l'organisme humaine. (73) La vitamine D peut être :

- Synthétisée par la peau sous l'effet des ultraviolets (UV) (processus thermique) : c'est la source la plus importante. De ce fait le faible ensoleillement ou la faible exposition solaire expose à des risques de carence en vitamine D,
- Apportée par l'alimentation d'origine animale (jaune d'œuf, saumon, sardine, huile de foie de morue, laitage ...) ou d'origine végétale (Champignon type cèpe de Bordeaux ou *Boletus edulis*). (74)

L'exposition solaire reste la source d'apport de vitamine D la plus importante car 10% sont apportés par l'alimentation. (75)

Le foie permet la transformation de la vitamine D3 en 25-OH D3 qui est la forme circulante et qui est mesurée lors d'un dosage sanguin de la vitamine D. Le 25-OH D3 est stocké dans le foie puis véhiculé par le plasma vers le glomérule rénal qui le métabolise en sa forme active (1,25-OH) D3. (74)

Comme illustré sur la **Figure 18**, (76) à partir de l'alimentation et de l'action des ultraviolets (UV) sur la peau, la forme active de la vitamine D n'est obtenue qu'après passage hépatique puis rénal : c'est la $(1,25\text{-OH})_2\text{D}_3$ (1,25-dihydroxyvitamine D) sur la **Figure 18**. Elle joue un rôle fondamental dans la croissance osseuse ainsi que le système immunitaire.

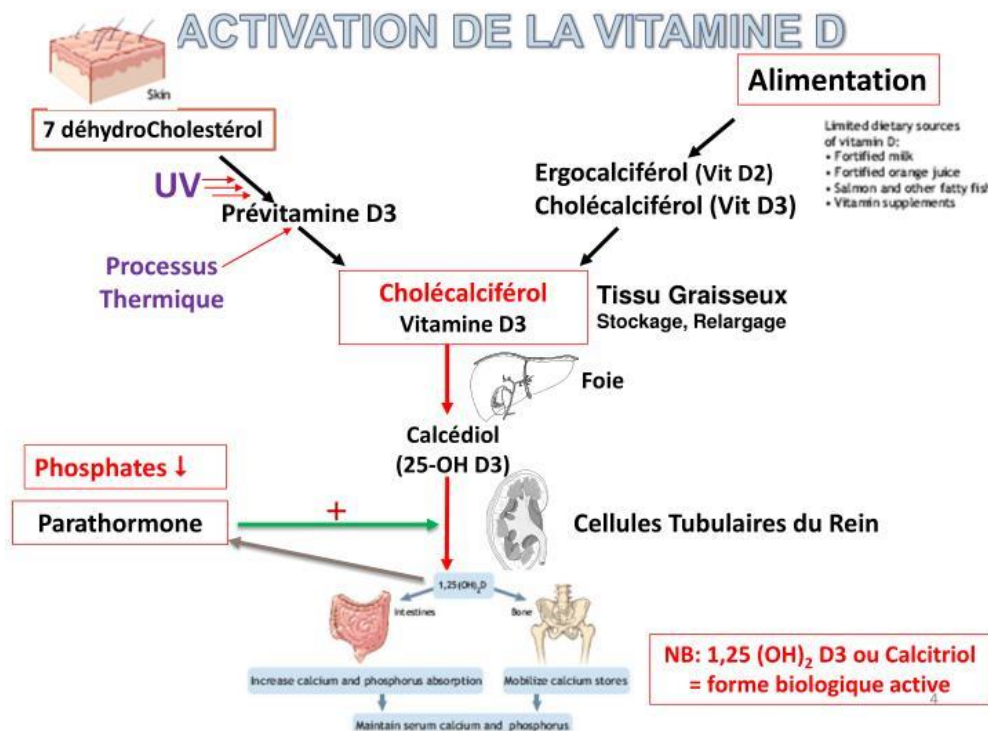


Figure 18: Activation de la vitamine D (76)

Elle intervient également dans le bon fonctionnement du système immunitaire (77) ; en effet plusieurs cellules immunocompétentes ainsi que les cellules épithéliales immunitaires présentent à leur surface le récepteur à la vitamine D (VDR pour vitamin D receptor).

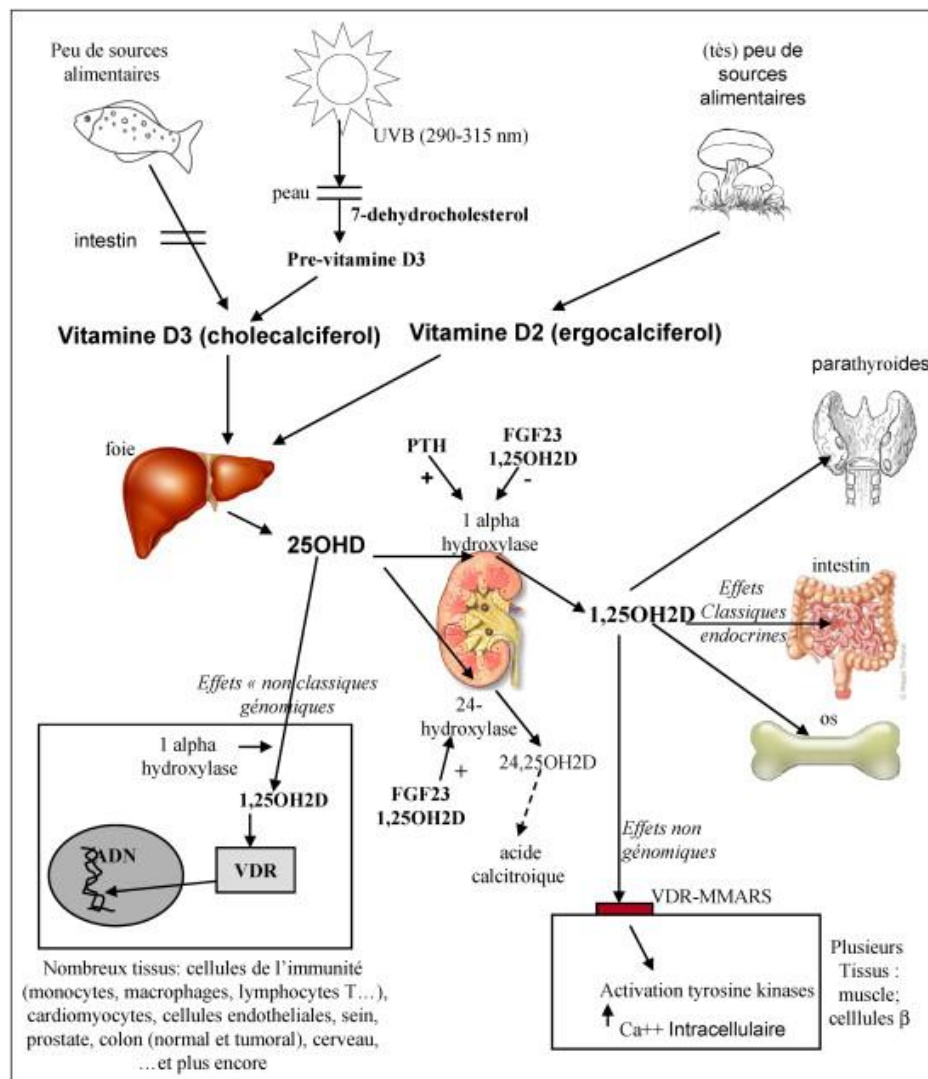


Figure 19: Métabolisme et rôle de la vitamine D au sein de l'organisme humain (74)

Huit à 70% des femmes enceintes sont affectées par une carence en vitamine D selon leur exposition solaire et leur pigmentation.(78) Plusieurs études établissent un lien entre l'insuffisance ou la carence en vitamine D durant le milieu de grossesse et la survenue de pré éclampsie (hypertension artérielle gestationnelle associée à une protéinurie). Le statut de vitamine D se mesure par le dosage sérique de la 25-OH-D et de la 25-(OH)₂-D qui sont les 2 formes de vitamine D.

3.1.4.2. Si défaut, risques pathologiques

La carence en vitamine D non traitée chez la femme enceinte peut défavorablement impacter le développement et l'issue de la grossesse.

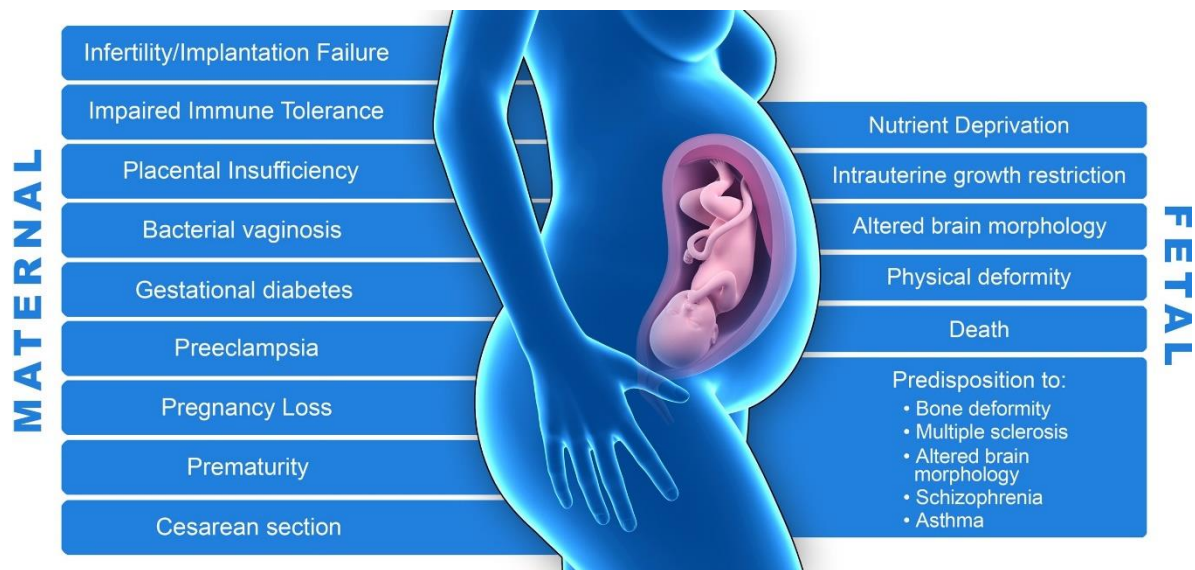


Figure 20: l'hypovitaminose D maternelle et les risques associés au cours de la grossesse (75)

- **Altération de la santé osseuse**

Près d'1/5 des femmes enceintes et d'1/3 des nouveaux nés présentent une concentration sérique de 25-(OH)-D < 25nmol/L ; ce qui augmente le risque de rachitisme (retard de croissance osseuse et déformations osseuses chez l'enfant) et d'ostéomalacie (décalcification par défaut de minéralisation osseuse).(72)

- **Affaiblissement de l'immunité**

Comme explicité plus haut, la vitamine D participe activement au bon fonctionnement du système immunitaire. (75) Il intervient dans l'activation et l'activité de multiples cellules immunocompétentes (intestinales). Elle permet entre autres de stimuler la production de G-CSF (précurseur des granulocytes), stimuler la production de cytokines anti inflammatoires et inhiber la production des cytokines pro inflammatoires.

De ce fait une carence en vitamine D chez la femme enceinte affaiblirait son système immunitaire et donc sa capacité à lutter contre les pathogènes (bactéries notamment). (77) Ce qui expose à des

complications obstétricales pouvant mener au décès de la mère et/ou de l'enfant. La **Figure 20** (75) illustre quelques-unes de ces complications.

- **Naissance prématurée**

La naissance prématurée est la cause de décès néonatal la plus fréquente dans le monde. (79) La carence en vitamine au cours du deuxième trimestre de grossesse semble augmenter les risques de naissance prématurée (accouchement avant 37 semaines de gestation).(79)

- **Hypertension artérielle gravidique (Pré éclampsie)**

La prééclampsie, ou hypertension artérielle gravidique affecte 8 à 10% des femmes pendant leur grossesse.(80) C'est l'une des principales causes de morbi-mortalité maternelle ; 16% des décès maternels seraient liés à la prééclampsie.

L'augmentation des taux de vitamine D améliore l'invasion des trophoblastes extra villositaires humains nécessaire pour une placentation normale. Les trophoblastes sont différenciés en deux groupes : (78) (81)

- Les villositaires permettant les échanges gazeux et en nutriments entre la mère et le fœtus
- Les extra villositaires qui s'implante dans le myomètre et permettent l'implantation donc du blastocyste (stade de développement embryonnaire) dans la paroi utérine.(81)

3.1.4.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse pendant au moins trois mois avant l'accouchement aurait le potentiel d'influencer positivement le métabolisme du calcium, la croissance physique et le développement du système immunitaire chez les nouveau-nés et les nourrissons.(82)

La supplémentation en vitamine D semble être une piste prometteuse dans la prévention de la prééclampsie du fait de son effet bénéfique sur le système immunitaire et l'implantation du placenta.(80)

Tableau III: Vitamine D et prééclampsie (80)

Auteur	Objectif de l'étude	Taille des groupes	Dose de vitamine D (en UI) et durée du traitement	Age gestationnel à l'entrée de l'étude	Résultat
Rostami et al. 2018	Dépistage statut en vitamine D	Cas : 800 Témoins : 900	50000 à 300000ui par semaine ou mois pendant 6 à 12 semaines	<14 semaines	Le dépistage réduit le risque de PE de 60%
Karamali et coll. 2015	Risque de prééclampsie	Cas : 30 Témoins : 30	50000 ui toutes les 2 semaines	20-32 semaines	Incidence PE Cas : 3,3% Témoins : 10%
Sablok et coll. 2015	Risque de complication de grossesse	Cas : 120 Témoins : 60	60000 à 120000 ui toutes les 4 semaines	20-32 semaines	Incidence PE Cas : 11,1% Témoins : 21,1%
Ali et al. 2019	Risque de prééclampsie	Cas : 83 Témoins : 81	4000 ui/jour	13 semaines de grossesse à 12semaines post accouchement	Incidence PE Cas : 1,2% Témoins : 7,4%

Au vu des résultats du **Tableau III**, la supplémentation régulière en vitamine D semble être bénéfique dans la prévention de la prééclampsie. (80)

Elle fait partie des carences vitaminiques les plus fréquentes ; de ce fait sa supplémentation est courante chez les femmes enceintes. Cependant un dosage doit préalablement être réalisé avant toute complémentation, pour éviter un surdosage potentiellement délétère pour la grossesse.

Un apport excessif de vitamine D peut exposer à l'apparition d'hypercalcémie (qui entraîne la calcification de certains tissus, des troubles cardiaques et rénaux). (83)

3.1.5. La vitamine E

3.1.5.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

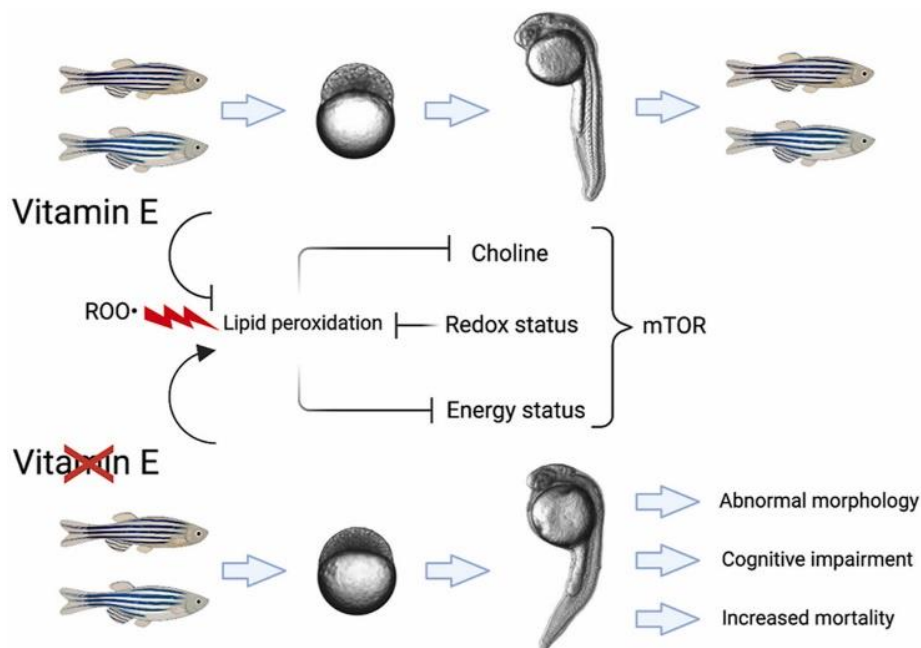
La vitamine E est une vitamine liposoluble qui intervient dans la protection de la membrane cellulaire. Les sources alimentaires les plus importantes en vitamine E sont les huiles végétales telles que l'huile d'olive, l'huile de maïs, l'huile de palmier, les noix et les graines (de lin). (84)

La vitamine E est également connue pour avoir des propriétés anti inflammatoires et anti oxydantes et d'autre part elle intervient dans le développement du système nerveux fœtal. (85)

Le dosage de la vitamine E est possible par celle de l' α -tocophérol sérique ou plasmatique.

3.1.5.2. Si défaut, risques pathologiques

La vitamine E est importante pour le développement neurologique fœtal. La carence en vitamine E entraîne un dérèglement métabolique qui retentit négativement sur la morphologie de l'embryon à un stade très précoce. (85) En ce sens, une étude de l'embryogenèse du poisson-zèbre a été menée (**Figure 21**). (85) Le choix du poisson-zèbre se justifie par la facilité de suivi du développement des embryons (évolution extérieure, transparence des œufs permettant d'observer l'évolution de l'animal et possibilité de production d'œufs importante) et de l'expression génique fortement conservée entre le poisson-zèbre et l'Homme. Le développement externe de l'œuf signifie qu'il faut lui apporter les nutriments nécessaires à son évolution normale.



mTOR : enzyme qui régule la prolifération, la croissance et la survie des cellules.

Figure 21 : Etude sur le poisson zèbre sur la carence gestationnelle en vitamine E : conséquences embryonnaires (85)

Les embryons dépourvus de vitamine E voient leur activité de signalisation (mTOR) diminuée : ce qui impacte à la fois le métabolisme et le neurodéveloppement embryonnaire. Les conséquences comprennent des anomalies morphologiques, des troubles cognitifs, une dysfonction métabolique et ainsi une augmentation de la mortalité. (85)

3.1.5.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

La supplémentation en vitamine E diminue le risque de troubles neurodéveloppementaux chez le fœtus (85); ce qui arrive généralement au stade précoce de la grossesse (les premières semaines de gestation, la mère ne sait pas la plupart du temps qu'elle est enceinte).

3.2. Les minéraux

3.2.1. Le fer

3.2.1.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

Selon l'OMS, 40% des femmes enceintes souffrent d'anémie.(86) La carence en fer est la cause d'anémie la plus répandue dans le monde chez les femmes :

- chez la femme en âge de procréer du fait de la perte sanguine causée par les menstruations associée à une mauvaise absorption ou un apport insuffisant
- et chez la femme enceinte par l'augmentation du volume sanguin et la mise en place du placenta. Le placenta a la capacité de stocker le fer, réserve importante dans les périodes de faible apport maternel de fer.

De ce fait la numération formule sanguine (NFS) est recommandée à chaque trimestre de grossesse pour statuer les réserves de fer et éviter une anémie durant la gestation.

Le fer est un micronutriment essentiel. C'est un constituant majeur de l'hémoglobine qui permet le transport de l'oxygène par les globules rouges vers les tissus de l'organisme. Le fer existe sous deux formes : fer ferreux (Fe^{2+}) et fer ferrique (Fe^{3+}). (50) Son assimilation diffère selon la source alimentaire. En effet, les sources animales comme la viande rouge, les abats, le poisson sont plus riches en fer (ferreux) que les sources végétales comme les légumes secs (lentilles, haricots blancs) et les légumes verts (poireaux), plutôt constitués de fer ferrique. Le fer est absorbé par les entérocytes sous sa forme Fe^{2+} et cela est facilité par l'acide ascorbique (vitamine C). Ainsi, une mauvaise alimentation a très rapidement un impact sur les réserves en fer.

Le fer joue un rôle important dans la production d'énergie, la synthèse de l'ADN, l'apport en oxygène par le biais de l'hémoglobine. (87)

3.2.1.2. Si défaut, risques pathologiques

La conséquence majeure de la carence en fer chez la femme enceinte est l'anémie ferriprive.(88) Selon l'OMS, une anémie est retrouvée chez 38% des femmes enceintes dans le monde et 25% des femmes enceintes en France.

La carence martiale maternelle impacte la réserve en fer fœtal. La carence en fer post natale est assez fréquente, environ 9% à 45% des nourrissons en France présente une anémie martiale.(89) Plusieurs étapes sont franchies avant d'arriver à l'anémie ferriprive (**Figure 22**). (89)

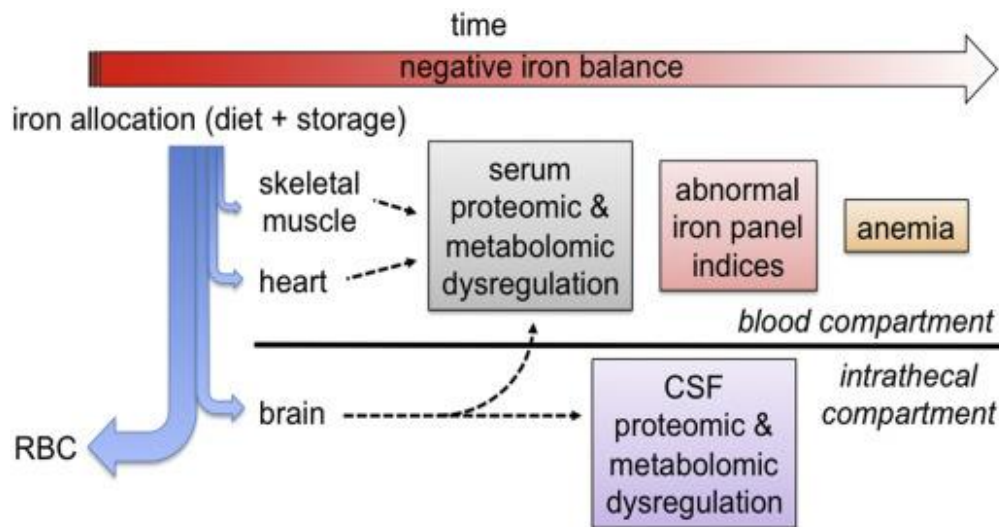


Figure 22: Fer fœtal : de la carence martiale à l'anémie ferriprive (89)

Comme illustré **Figure 22**, l'anémie est la dernière étape de la carence martiale. Le flux de distribution du fer fœtal est gradué : les globules rouges (RBC) reçoivent la majorité, puis le cerveau, le cœur et enfin le muscle squelettique. Au fur et à mesure de la carence, un dérèglement métabolique s'installe, le métabolisme cérébral est négativement affecté puis l'anémie est atteinte.

L'anémie ferriprive gravidique peut entraîner chez la progéniture des déficits irréversibles de la cognition, la fonction motrice et du comportement ; elle est liée à des anomalies neurodéveloppementales au sein de la progéniture à court et long terme. (87) A court terme, un faible apport en fer maternel au troisième trimestre entraîne un dommage au développement du cerveau fœtal ; c'est-à-dire une altération de la structure cérébrale néonatale. A long terme cela augmente le risque de dysfonctionnement neurocognitif ; les performances de la mémoire de reconnaissance sont réduites. In fine cela peut s'associer à un dysfonctionnement social accru (par exemple augmentation de risque de schizophrénie) (89)

Dans le cas de cette carence martiale diagnostiquée, en France, un traitement par fer oral est recommandé sinon par voie intraveineuse, qui semble plus efficace.(90)(91)

Ainsi, une carence en fer durant la grossesse est associée à la morbi-mortalité maternelle ainsi qu'à des troubles du développement neurocognitif et social.

3.2.1.3. Intérêt de la supplémentation lors la grossesse

La supplémentation en fer de la femme enceinte est importante pour le bon développement cérébral du fœtus. Néanmoins un dosage de la ferritinémie est primordial avant toute supplémentation car un niveau élevé de fer intracellulaire peut entraîner la mort cellulaire non apoptotique (de manière non physiologique) ; c'est la ferroptose.(55) Il s'agit d'une accumulation de peroxyde de phospholipides dans les cellules due à un excès de fer. Cette forme de mort cellulaire pourrait favoriser la survenue de prééclampsie. Le fer en excès peut également s'accumuler dans le foie et se traduire par des maux de ventre.

3.2.2. Les oméga 3

3.2.2.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

Les oméga 3 sont des acides gras polyinsaturés (AGPI) à chaîne longue, comme les oméga 6 et font partis des acides gras essentiels.(92) Les acides gras essentiels sont des acides gras indispensables, que les mammifères ne peuvent fabriquer mais qui doivent provenir de l'alimentation (**Figure 23**).(93) Ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme humain.

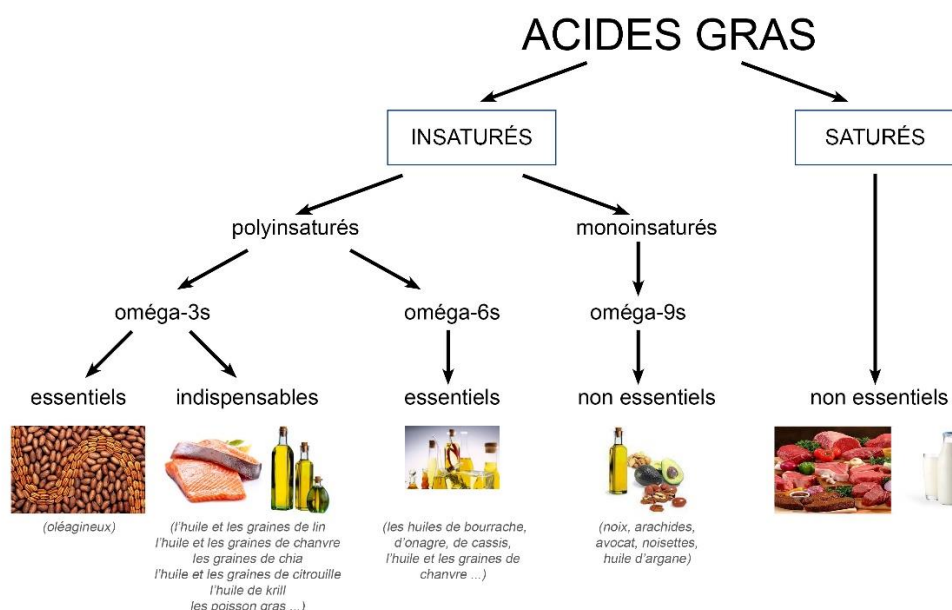


Figure 23: Les acides gras polyinsaturés (93)

L'acide alpha linolénique (ALA) est le précurseur des oméga 3 et permet d'obtenir l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) qui est l'oméga 3 le plus abondant dans la composition du cerveau et de la rétine. Dans la rétine le DHA représente 80% des AGPI et dans les 60% d'acides gras qui composent le poids sec du cerveau, le DHA est le plus abondant.(94) Les oméga 3 durant la grossesse servent de précurseur dans la synthèse des prostaglandines (composés ayant des propriétés anti inflammatoires) et permettent la croissance et le développement cognitif, neuronal et visuel du fœtus. (94) (95)

3.2.2.2. Si défaut, risques pathologiques

Deux à 4 % des acides gras absorbés par le placenta à partir de la circulation maternelle sont transférés à la circulation fœtale. (96) De ce fait l'alimentation maternelle avant, pendant et après la grossesse est importante et directement liée dans la perturbation de la concentration maternelle en oméga 3. Une augmentation du rapport n-6/n-3 (au-delà de 4/1) en faveur de la consommation importante d'oméga 6 et faible d'oméga 3 (retrouvés dans les légumes verts, les graines de lin ou de chia, le poisson gras comme le saumon) peut augmenter le risque de survenue de 3 complications

de la grossesse : le diabète gestationnel, le faible poids à la naissance et la naissance prématurée (accouchement à moins de 37 semaines de gestation). (97) Le déficit en oméga 3 pourrait être impliqué dans le développement du diabète gestationnel par diminution de la sensibilité maternelle à l'insuline.

Le DHA principalement, s'accumule dans les membranes cellulaires du cerveau du fœtus au cours du troisième trimestre de grossesse et termine le développement cérébral pendant les deux premières années de vie du nourrisson.(97) C'est l'acide gras polyinsaturé le plus abondant dans la composition du cerveau humain.

Le faible statut maternel du DHA pourrait altérer le développement neurologique du fœtus. En effet, une carence en oméga 3 entraîne de faible taux de DHA dans le cortex cérébral de la progéniture et affecte sa capacité d'apprentissage.

Une concentration anormale d'AGPI (dyslipidémie) entraîne un stress oxydatif pro-inflammatoire associé à un dysfonctionnement endothélial : cela serait impliqué dans la survenue de prééclampsie et de diabète gestationnel (favorisés par une signalisation inflammatoire). Dans le cas de la naissance prématurée cela pourrait provenir d'une variante de l'enzyme FAD (pour fatty acid desaturase) impliquée dans la conversion des oméga 3. (96)

3.2.2.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

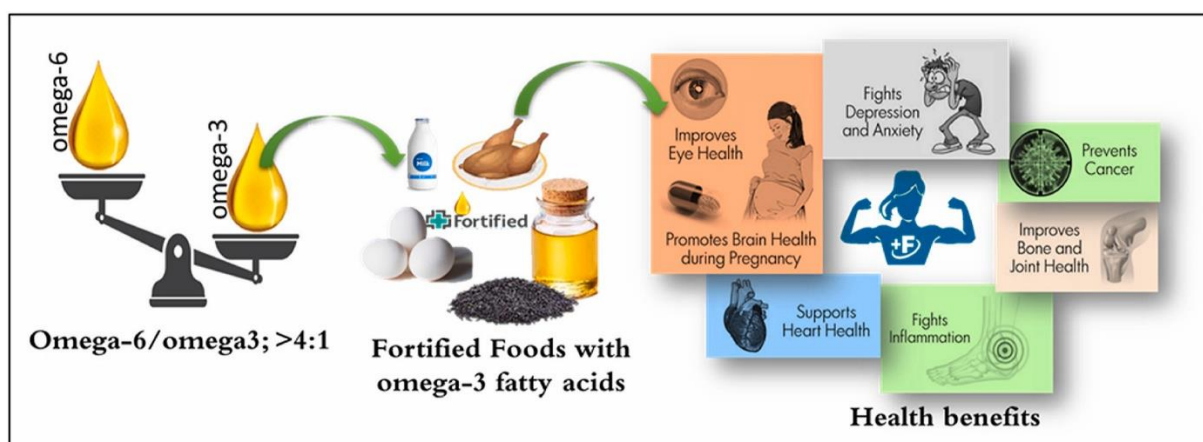


Figure 24: Oméga 3 et grossesse (98)

Comme illustré **Figure 24**, la supplémentation en oméga 3 au cours de la grossesse est bénéfique pour le bon développement cérébral fœtal. (99) La supplémentation en oméga 3 (notamment en DHA) pendant la grossesse peut présenter des effets favorables contre la prééclampsie, l'accouchement prématuré.(97) Une augmentation de l'apport alimentaire via la consommation de poisson gras (sardines, maquereau) devra être également recommandé. (100)

3.2.3. Iode

3.2.3.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

L'iode (I_2) est un oligo-élément naturellement retrouvé dans les algues, les fruits de mer, poissons, ... Ce seront des ions iodures qui seront alors assimilés par l'alimentation, et seront stockés dans la glande thyroïde. Ces iodures et la thyroglobuline formeront les hormones thyroïdiennes (T3 : triiodothyronine et T4 : tétraïodothyronine), synthétisées par la glande thyroïde. Du fait de son élimination urinaire à 90%, l'iodurie reste le marqueur de référence des apports récents en iode. L'évaluation de la TSH (thyroestimuline) serait une alternative mais les seuils de référence sont moins bien définis.

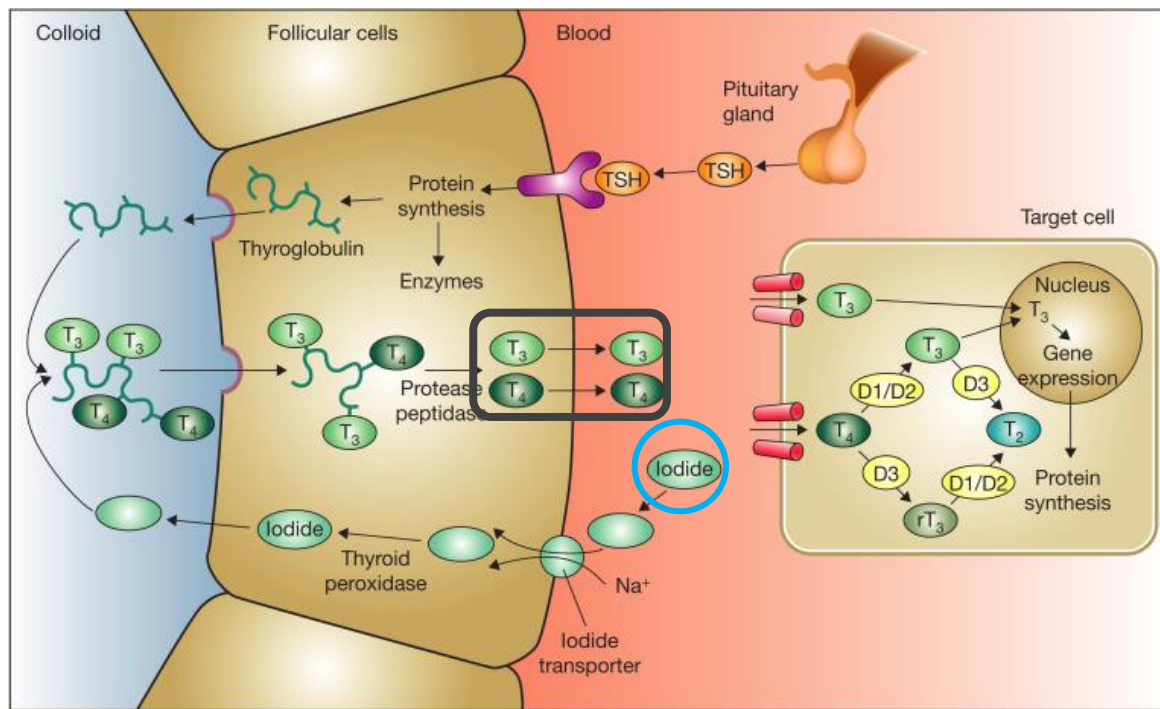


Figure 25: Rôle de l'iode dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (101)

Les ions iodures (cercle bleu sur la **Figure 25**) (101) entrent dans les cellules folliculaires de la thyroïde par captage actif puis subissent une oxydation qui les rendent actifs. L'iode actif passe plusieurs étapes permettant par assemblage la synthèse de la thyroxine T₄ et la triiodothyronine T₃ (représentés par le rectangle noir sur la **Figure 25**), les hormones thyroïdiennes. Leur synthèse est également régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 26: Régulation hormonale de la glande thyroïde (102) .

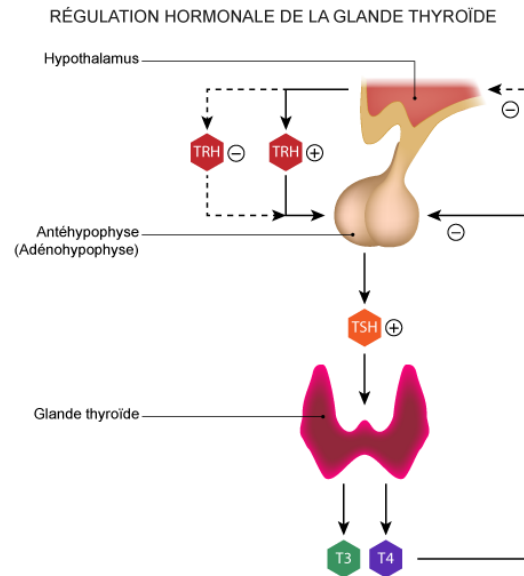


Figure 26: Régulation hormonale de la glande thyroïde (102)

Pendant la grossesse, le fonctionnement de la thyroïde reste normal mais les besoins augmentent du fait de la présence du fœtus. En effet, la glande thyroïde du fœtus ne commence à fonctionner qu'après le 3^e mois de gestation (premier trimestre), le fœtus dépendant donc de l'apport maternel. L'iode étant impliqué dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4), son apport joue un rôle important dans le bon fonctionnement de la thyroïde et le développement cérébral chez le fœtus.

3.2.3.2. Si défaut, risques pathologiques

Troubles thyroïdiens chez le nouveau-né

Une carence iodée pendant la grossesse est corrélée significativement à une augmentation du volume thyroïdien chez le nouveau-né.(103) Les enfants carencés risquent de présenter un goitre due à une hypertrophie de la glande thyroïde.

Troubles du développement neurologique

Les hormones thyroïdiennes (synthétisées à partir de l'iode) jouent un rôle important dans le développement cérébral fœtal. Jusqu'à 12 semaines de grossesse, le fœtus est sous la dépendance unique de la T4 maternelle. (101) (104) Ce n'est qu'à partir du 2^e trimestre de grossesse que la thyroïde fœtale devient fonctionnelle. Ainsi une carence iodée maternelle expose le nouveau-né à un retard psychomoteur et des troubles neurologiques.(103) En effet une corrélation biologico-clinique a été retrouvée entre une TSH >4 mUI/L et un moins bon développement psychomoteur. Les régions déficitaires en iode ont un plus fort taux de « crétinisme endémique », retard mental irréversible.

3.2.3.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

Dans un contexte de carence iodée, la supplémentation en iode de la femme enceinte a été étudiée. (103) Une méta analyse a été effectuée sur 13 études dont 5 études observationnelles, 2 essais non randomisés et 6 essais randomisés qui regroupent au total 4205 femmes enceintes dans des pays classés comme carencés en iode par l'OMS. Cela a démontré que les femmes enceintes supplémentées en sel iodé ont moins de risque de développer une hypothyroïdie.

La supplémentation en iode de la femme enceinte a également mis en exergue une amélioration des habilités motrices et donc du développement psychomoteur chez la progéniture.(105)

Cependant une consommation excessive d'iode peut également entraîner des dysfonctions thyroïdiennes chez le nouveau-né (hypothyroïdie, hyperthyroïdie,) ou des troubles du développement psychomoteur chez la progéniture à 1an. (103) De ce fait, la supplémentation n'est nécessaire que s'il y a une carence en iode ou s'il y a des antécédents de dysfonction thyroïdienne évalués par le médecin.

3.2.4. Magnésium

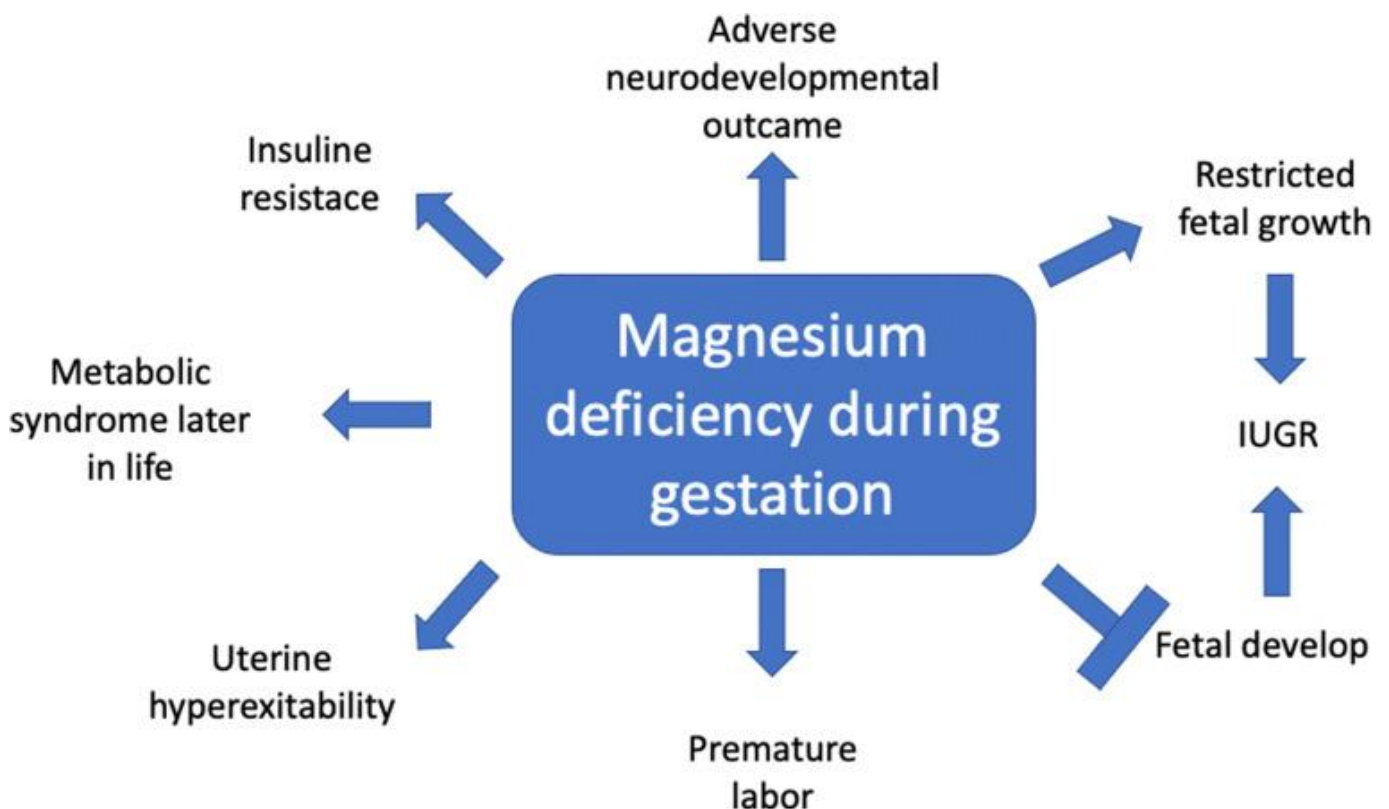
3.2.4.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

Le magnésium est un minéral abondant dans l'organisme humain et sert de cofacteurs dans de nombreuses réactions enzymatiques. (106) Les principales sources de magnésium sont les oléagineux (amandes, noix, noisettes), le chocolat noir, le café, les céréales complètes. Les eaux minéralisées sont également riches en magnésium. Une quantité suffisante de vitamine B6 est nécessaire pour l'assimilation du magnésium. Cet oligo-élément est éliminé par voie urinaire et n'est donc pas stocké. De ce fait un apport suffisant quotidien est indispensable pour éviter la carence.

Il est important pour la contraction musculaire, le métabolisme énergétique, la fonction neurologique.

Chez la femme enceinte, le magnésium est impliqué dans l'activité des cellules musculaires utérines et le fonctionnement des cellules endothéliales. (106)

3.2.4.2. Si défaut, risques pathologiques



IUGR = RCIU = retard de croissance in utero

Figure 27: Effets de la carence maternel en magnésium sur la grossesse (107)

La **Figure 27** (107) illustre les retentissements d'une carence en magnésium chez la femme enceinte sur l'issue de la grossesse. La carence en magnésium induit une hyperexcitabilité des cellules musculaires utérines ; ce qui se traduit par l'apparition de travail prématuré et donc de naissance prématurée (accouchement avant 37 semaines de gestation).

Aussi, une carence en magnésium pendant la grossesse peut interférer avec le développement du fœtal ainsi que sa croissance. Cela augmente donc le risque de retard de croissance in utero.(107)

Une carence en magnésium chez la femme enceinte augmenterait le risque de syndrome métabolique plus tard chez la progéniture. (107) Le magnésium jouerait un rôle de cofacteur des enzymes dans le métabolisme des glucides. De ce fait, une faible concentration sanguine maternelle en magnésium peut influencer la programmation prénatale de la résistance à l'insuline et ainsi être impliqué dans la survenue de syndrome métabolique. (108)

3.2.4.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

Une méta-analyse a été effectuée sur 6 essais cliniques randomisés (1 essai s'est déroulé en Iran et les 5 autres se sont déroulés dans différents pays occidentaux). Cela a impliqué 3068 personnes au total âgées de 20 à 35 ans. (106) L'objectif est de déterminer l'effet de la supplémentation en magnésium sur le taux de naissances prématurées. La supplémentation en magnésium des femmes enceintes semblent réduire le risque de survenue de naissances prématurées.

Tableau IV: Récapitulatif des essais cliniques randomisés sur les effets de la supplémentation en magnésium de la femme enceinte vs le taux de naissance prématurée (106)

Essai et pays	Groupe	Nombre de participants	Intervention	Durée de l'intervention	Conclusions
---------------	--------	------------------------	--------------	-------------------------	-------------

Zarean & Tarjan (2017 (Iran))	C1	60	C : cp multi	Commencé entre la 12 ^e et la 14 ^e semaine de gestation	Diminution significative du nombre de naissance prématurée dans le groupe T (16 dans le groupe C vs 1 dans le groupe T)
	C2	60	minéral 1 par		
	T	60	jour T : cp effervescent de Mg + cp multi minéral 1 par jour		
Zarcone et coll. (1994) (Italie)	T	50	T : 15 mmol Mg	Commencé à partir de la 12 ^e semaine de gestation	Différence significative de l'incidence de travail prématuré (1 cas dans le groupe T vs 4 dans le groupe C)
	C	50	d'aspartate d'hydrochlorate par jour C : 15 mmol d'acide aspartique par jour		
Martin et coll. (1992) (Etats Unis)	T	27	T : cp de		Pas d'association entre le traitement et le risque de travail prématuré
	C	27	gluconate de Mg tous les jours C : placebo		
Sibai et al (1989) (Etats Unis)	T	200	T : 15mmol de	13 ^e à 24 ^e semaine de gestation	Aucune différence significative
	C	200	Mg chlorhydrate C : placebo		
Spätling & Spätling (1988) (Suisse)	T	278	T : 15 mmol Mg	Avant la 16 ^e semaine de gestation	Diminution de la fréquence des accouchements prématurés dans le groupe C par rapport au groupe T
	C	290	de chlorhydrate d'aspartate par jour C : 13,5 mmol d'acide		

			aspartique par jour		
Kuti et coll. (1981) (Hongrie)	1	637	1 : pas de		Le groupe supplémenté avec la dose la plus élevée de Mg a montré la plus grande réduction de la fréquence des naissances prématurées
	2	592	supplémentation		
	3	424	2 : 30 à 150 g de		
	4	113	citrate de Mg 3 : 151–250 g de citrate de Mg 4 : 251–400 g de citrate de Mg		

C : groupe contrôle

T : groupe traité

Mg : Magnésium

Cp : comprimé

vs : versus

g : gramme

En conclusion de cette analyse résumée **Tableau IV** , la supplémentation en magnésium de la femme enceinte réduit de manière significative le risque de travail prématuré/accouchement prématuré

La supplémentation en magnésium de la femme enceinte a également montré des effets bénéfiques sur l'hypertension artérielle gravidique (109). En effet les taux de magnésium chez les femmes souffrant de prééclampsie (hypertension artérielle gravidique) est plus faible que chez les femmes enceintes ayant une grossesse normale. Cette supplémentation a permis de réduire de 50% le risque d'éclampsie chez les femmes souffrant de prééclampsie. (107)

3.2.5. Sélénium

3.2.5.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors la grossesse

Le sélénium est un oligoélément, antioxydant, impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques au sein de l'organisme humain (110) en particulier en étant cofacteur de la synthèse de l'enzyme Glutathion peroxydase, dans le foie. Un bon apport en sélénium permet de lutter contre

le stress oxydatif. Les sources alimentaires en sélénium sont essentiellement les produits de la mer (huîtres, thon), les œufs, les asperges et les noix (du Brésil).

En plus de son rôle anti oxydant, le sélénium stimule le système immunitaire et s'oppose à la fixation des métaux lourds dans le corps humain tels que le plomb, l'arsenic.

3.2.5.2. Si défaut, risques pathologiques

La carence en sélénium chez la femme enceinte a été corrélée positivement au risque de malformations congénitales telles que le rachischisis (malformation congénitale provoquant une formation anormale de la colonne vertébrale chez la progéniture) et d'anomalie du tube neural. (110) Ce qui expose la progéniture à des dysfonctionnements du système nerveux du fœtus en développement.

Une faible concentration en sélénium dans le sang de la mère peut augmenter le risque d'insuffisance pondérale à la naissance. (111) En effet, une étude a été menée au Royaume Uni sur 2 groupes de femmes :

- un groupe de 107 femmes ayant accouché prématurément,
- un groupe de 106 femmes ayant accouché à terme de leur nouveau-né.

Elle a démontré une association significative entre le taux bas de sélénium dans le sang maternel et le faible poids à la naissance des nouveau-nés.

Une carence en sélénium chez la femme enceinte a été associée à un risque de survenue de prééclampsie. (112)

3.2.5.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

Chez les femmes enceintes, la concentration sanguine en sélénium est diminuée par rapport aux femmes non enceintes. (110) Une analyse de la concentration sanguine en sélénium a été effectuée sur 64 femmes pendant l'accouchement et a conclu à un taux de sélénium à 35 µg/L chez les femmes enceintes vs 59 µg/L en moyenne chez les femmes non enceintes.

3.2.6. Zinc

3.2.6.1. Rôle physiologique et plus particulièrement lors de la grossesse

Le zinc est un oligo-élément abondant au sein de l'organisme vivant (le 2^e oligo-élément le plus abondant après le fer). (51) Les abats (foie de veau, épaule de veau) et produits de la mer (huîtres, crabes) constituent une source importante de zinc. Un apport quotidien de zinc est nécessaire car il n'y a pas de système de stockage ; il est temporairement stocké dans le système intestinal pour usage immédiat puis l'excédent est éliminé dans les matières fécales. Cependant un surdosage est possible ; la supplémentation ne se fait que si la carence est avérée.

C'est un micronutriment essentiel qui joue de multiples rôles dans l'organisme (**Figure 28**). (113)

Il :

- Participe au bon développement du système immunitaire en stimulant la production de lymphocytes T (cellules de l'immunité acquise),
- Participe au bon fonctionnement neuronal,
- Participe à diverses réactions enzymatiques notamment cofacteur de la vitamine D pour l'exercice de ses activités biologiques (et donc indirectement à l'homéostasie phosphocalcique et au bon développement du squelette)
- Accélère la cicatrisation cutanée et assainie la peau,
- Permet de lutter contre les radicaux libres car c'est un oligo-élément antioxydant : il réduit ainsi le stress oxydatif.

Chez la femme enceinte il participe au bon développement cellulaire embryonnaire et donc permet de réduire le risque de malformations congénitales.



Figure 28: Rôles du zinc (113)

Sur la **Figure 29** (114), l'interaction importante entre le zinc et la vitamine D est illustrée. En effet lorsque la vitamine D se fixe à son récepteur VDR (Vitamin D Receptor). Cette liaison induit la protéine transporteuse de zinc (ZnT10) pour réguler l'homéostasie du zinc. D'autre part, sans zinc une conformation structurale de VDR ne peut être formée : le zinc est donc un cofacteur essentiel à l'activité de la vitamine D.

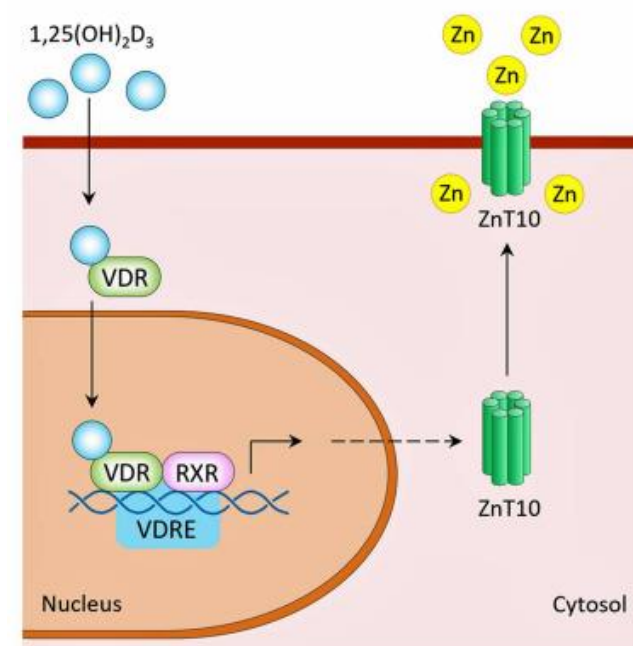


Figure 29: Interaction Zinc -Vitamine D (113)

3.2.6.2. Si défaut, risques pathologiques

- Impact sur le développement embryonnaire et augmentation du taux de mortinaissance

La carence en zinc influence le développement embryonnaire et fœtal car entraîne une diminution de la prolifération cellulaire. (111) D'autre part, il y a une augmentation du stress oxydatif et du taux d'apoptose : possible augmentation du taux de mortinaissance.

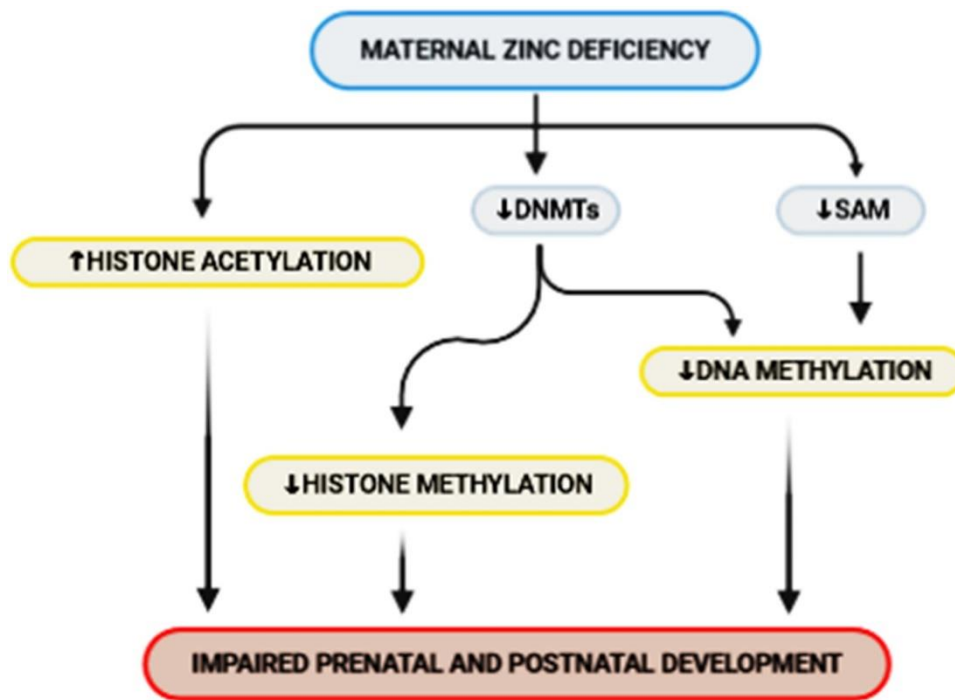
Une étude a été menée auprès de 275 femmes enceintes, dont le dosage en zinc maternel a été effectué de la grossesse jusqu'à l'accouchement. (111) (115) Cela se conclue par l'observation d'un taux de mortinaissances supérieurs chez les femmes enceintes ayant un taux de zinc bas par rapport aux femmes enceintes ayant un taux de zinc élevé **Tableau V**

Tableau V: Relation entre taux de zinc maternel et pourcentage de mortinaissance (111)

Taux de zinc chez femmes enceintes	Pourcentage de naissances vivantes
Entre 59 – 69 µg/dL	50%
Entre 109 – 119 µg/dL	88%
Au-delà de 119 µg/dL	100%

- Modifications épigénétiques et altération du développement pré et post natal

La carence en zinc maternel est associée à des modifications épigénétiques induisant des pathologies chez la progéniture à l'âge adulte. (116)



DNMT: ADN methyltransferase

SAM: S adenosyl methionine

Figure 30: Effets de la carence maternel en zinc sur la santé de la progéniture (116)

Le zinc joue un rôle important dans le fonctionnement des enzymes épigénétiques tels que les méthyltransférases et les acétyltransférases, **Figure 30**. (116) Le zinc est utilisé par les méthyltransférases comme cofacteur dans la voie de recyclage de l'homocystéine. Cela participe à la méthylation de l'ADN. De ce fait la carence maternel en zinc entraîne une diminution de la méthylation de l'ADN. Une augmentation de l'acétylation des histones ainsi qu'une diminution de la méthylation des histones sont également constatées. Cela entraîne une altération du développement pré et postnatal de la progéniture.

3.2.6.3. Intérêt de la supplémentation pendant la grossesse

La supplémentation en zinc permet d'augmenter les taux sériques et/ou plasmatiques en zinc chez la mère et permet de réduire les risques de mortinaissance. (117)

Ainsi, la complémentation est nécessaire qu'en cas de carence de la femme enceinte.

4. L'impact d'une dysbiose au cours de la grossesse

4.1. Qu'est-ce que la dysbiose

La dysbiose se définit par un déséquilibre du microbiote intestinal en faveur des bactéries délétères suite à un déséquilibre alimentaire, une prise de médicaments, une pathologie, ... (1) En effet les différents microbiotes sont sensibles à l'hygiène de vie (tabac, alcool ...), l'alimentation (mal équilibrée, aliments transformés ou ultra transformés ...), l'environnement (pollution ...). Une dysbiose chez la femme enceinte peut entraîner des complications obstétricales (qui seront détaillées ci-après) voire des pathologies chroniques (telles que diabète de type 2 ...) chez la progéniture à l'âge adulte.

En ce sens, les prochaines sous parties seront focalisées sur l'impact de la dysbiose chez la mère pendant la grossesse ainsi que sur la progéniture.

4.2. Impact de la dysbiose chez la mère

4.2.1. Pathologies métaboliques

4.2.1.1. Obésité

Au fur et à mesure de la grossesse, la femme est amenée à prendre du poids car le fœtus croît et les besoins augmentent. En parallèle, le microbiote intestinal se modifie physiologiquement et la composition microbienne change à mesure que le métabolisme maternel s'ajuste à l'évolution de la grossesse. (118) Une alimentation trop riche en graisse et/ou en sucre modifie pathologiquement le microbiote intestinal. Des études ont démontré que ce régime alimentaire est associé à une augmentation considérable des *Firmicutes* et ainsi du poids et de l'adiposité de la mère. (23)(119)

Le surpoids se définit par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et moins de 30 tandis que l'obésité est un IMC supérieur ou égale à 30. L'IMC se calcule en fonction du poids et de la taille de l'individu (homme et femme d'âge adulte). (120) Elle tente d'estimer la surcharge

pondérale (excès de masse grasse) de l'individu. Cette mesure est cependant limitée pour les personnes ayant une forte masse musculaire ou osseuse car l'IMC va cibler le gras corporel.

La formule est la suivante :

$$\text{IMC} = \text{poids(kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$$

Table d'indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. $\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)} \times \text{taille (m)}$

Taille (en mètres)	2,10	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37																																																							
2,08	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31<td>32</td><td>32</td><td>33</td><td>33</td><td>34</td><td>34</td><td>35</td><td>35</td><td>36</td><td>36</td><td>37</td><td>37</td><td>38</td><td>38</td></td>	31 <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td>	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38																																																						
2,06	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38																																																							
2,04	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38																																																							
2,02	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40																																																				
2,00	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41																																																			
1,98	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42																																																		
1,96	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43																																																	
1,94	16	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44																																																
1,92	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44																																															
1,90	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46																																												
1,88	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46																																													
1,86	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48																																									
1,84	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48																																										
1,82	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50																																								
1,80	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50																																									
1,78	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51																																								
1,76	19	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52																																							
1,74	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>54</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52	53	53	54	54																																			
1,72	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>64</td> <td>64</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>66</td> <td>67</td> <td>67</td> <td>68</td> <td>68</td> <td>69</td> <td>69</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>72</td> <td>72</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52	53	53	54	54	55	55	56	56	57	57	58	58	59	59	60	60	61	61	62	62	63	63	64	64	65	65	66	66	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72
1,70	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>64</td> <td>64</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>66</td> <td>67</td> <td>67</td> <td>68</td> <td>68</td> <td>69</td> <td>69</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>72</td> <td>72</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52	53	53	54	54	55	55	56	56	57	57	58	58	59	59	60	60	61	61	62	62	63	63	64	64	65	65	66	66	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72	
1,68	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>64</td> <td>64</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>66</td> <td>67</td> <td>67</td> <td>68</td> <td>68</td> <td>69</td> <td>69</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>72</td> <td>72</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52	53	53	54	54	55	55	56	56	57	57	58	58	59	59	60	60	61	61	62	62	63	63	64	64	65	65	66	66	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72		
1,66	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>64</td> <td>64</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>66</td> <td>67</td> <td>67</td> <td>68</td> <td>68</td> <td>69</td> <td>69</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>72</td> <td>72</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52	53	53	54	54	55	55	56	56	57	57	58	58	59	59	60	60	61	61	62	62	63	63	64	64	65	65	66	66	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72			
1,64	22	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>42</td> <td>42</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>52</td> <td>52</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>64</td> <td>64</td> <td>65</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>66</td> <td>67</td> <td>67</td> <td>68</td> <td>68</td> <td>69</td> <td>69</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>72</td> <td>72</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48	49	49	50	50	51	51	52	52	53	53	54	54	55	55	56	56	57	57	58	58	59	59	60	60	61	61	62	62	63	63	64	64	65	65	66	66	67	67	68	68	69	69	70	70	71	71	72	72					
1,62	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31 <td>31</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>35</</td>	31	32	32	33	33	34	34	35	35</																																																																																

Il a été démontré que le surpoids et l'obésité gestationnelle présentent un lien étroit avec la survenue de troubles cardiométaboliques chez la progéniture.(119) En effet l'obésité est à l'origine d'une inflammation et d'un stress oxydatif accru ; ce qui entraîne une altération de la fonction placentaire. Chez les femmes enceintes souffrant d'obésité, une augmentation des phyla Actinobactéries et Protéobactéries de manière significative a été démontré tandis qu'il y a une diminution de *Faecalibacterium*, une espèce bactérienne productrice de butyrate (qui est un AGCC) et qui présente une activité anti inflammatoire. Ce qui semble entraîner un gain de poids et une résistance croissante à l'insuline. (119)

Selon l'OMS, 40% de la population souffrent d'obésité et d'ici 2025, 40 millions des enfants souffriront de surpoids et d'obésité.(122)

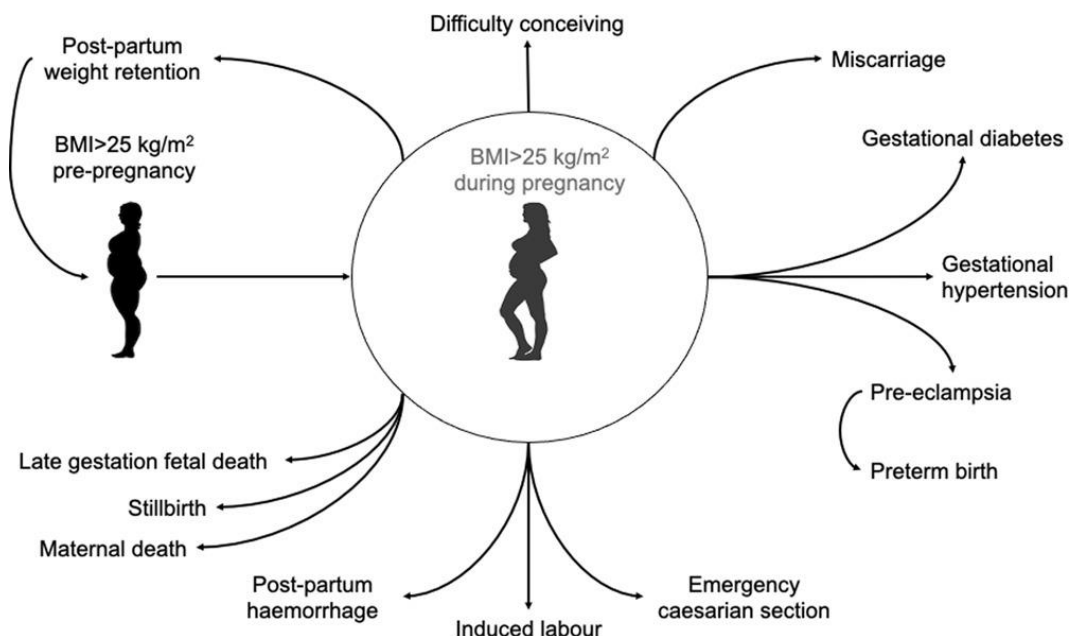


Figure 32: Conséquences du surpoids et de l'obésité pendant la grossesse (123)

La **Figure 32** montre que le surpoids présente un facteur de risque d'hypertension gestationnelle et donc d'accouchement prématuré (123); ce qui constitue un risque de décès de la mère et du fœtus. Des études ont aussi démontré qu'il y aurait diminution de l'expression des protéines contractiles dans l'obésité gestationnelle. Ainsi les femmes enceintes obèses ont plus de risques d'avoir besoin de déclenchement d'accouchement, de césarienne et de faire une hémorragie du post partum.

L'obésité ne présente pas uniquement un risque pour l'issue de la grossesse mais augmente le risque de développer un diabète gestationnel. (123) De ce fait, cela peut impacter à long terme le développement du futur nourrisson. En effet ce dernier a un risque de développer à l'âge adulte une obésité, une pathologie cardiovasculaire, et/ou un diabète de type 2.

4.2.1.2. Diabète de type 2

Environ 5 à 20% des grossesses sont touchées par le diabète sucré gestationnel (DSG).(124) L'obésité durant la gestation fait partie des facteurs de risque de DSG. De ce fait un microbiote intestinal déséquilibré peut être associé à cette pathologie et au risque de maladies cardiométaboliques chez la progéniture.

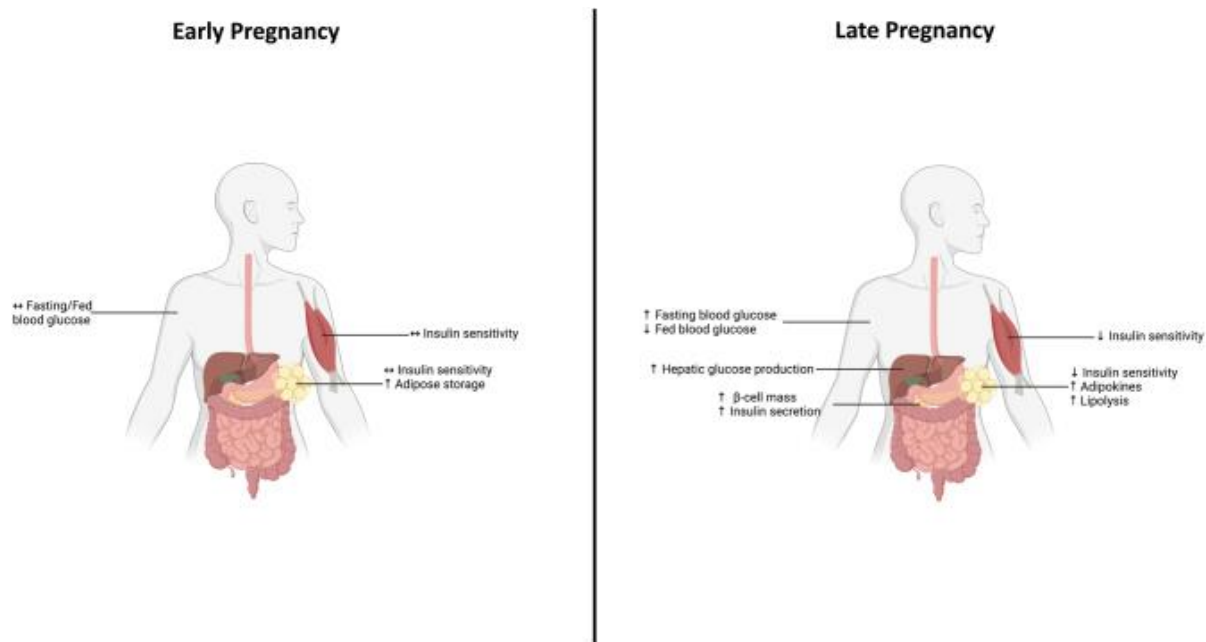


Figure 33: Métabolisme du glucose maternel pendant la grossesse (125)

Selon l'âge gestationnel, des changements métaboliques sont observées, notamment la sensibilité de la femme à l'insuline. (125) En effet au début de la grossesse, il y a une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Cela entraîne une augmentation de l'absorption du glucose dans le but de préparer l'organisme à l'augmentation des besoins énergétiques du fait de la grossesse. Cependant, comme l'illustre la **Figure 33**, durant la grossesse une résistance relative à l'insuline peut se développer (diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles et des adipocytes). Ce qui entraîne une augmentation de la production d'insuline par les cellules B pancréatiques.

maternelle pour compenser et soutenir la croissance fœtale. La production de glucose hépatique maternelle augmente également. Dans le cas du DSG, ces cellules sont incapables de compenser cette résistance à l'insuline. La **Figure 34** l'illustre.

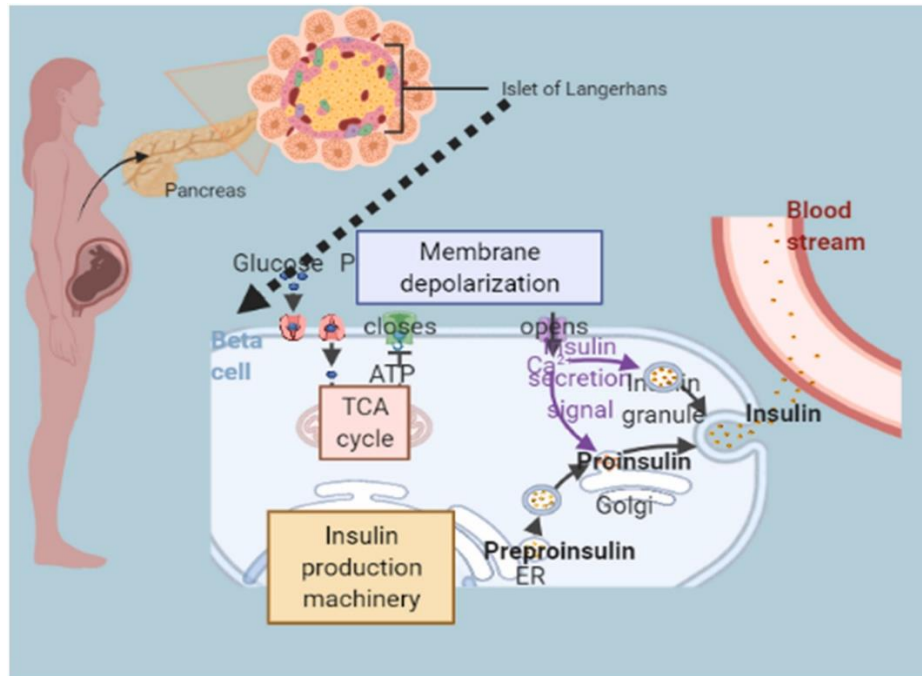


Figure 34: Métabolisme de la sécrétion d'insuline pancréatique maternelle (126)

Il a été montré que l'obésité (la masse grasse) pourrait altérer le métabolisme du glucose et être impliquée dans la croissance de la résistance à l'insuline. (125) Par l'excès de tissu adipeux, un accroissement de la production de cytokines pro inflammatoires est observé. Cela interfère avec la signalisation des récepteurs de l'insuline qui se retrouve altérée.

De plus dans l'obésité, la sécrétion de GLP-1 est altérée. (125) Le GLP-1 (signifiant Glucagon Like Peptide 1) est une hormone intestinale sécrétée par les entérocytes endocriniennes. Cette hormone une fois sécrétée se lie à ses récepteurs spécifiques GLP-1r situés sur les cellules B pancréatiques. Elle permet ainsi l'augmentation de la sécrétion d'insuline selon le taux sanguin de glucose, elle inhibe la sécrétion de glucagon, la vidange gastrique ainsi que l'appétit. Durant la grossesse, une augmentation de la production de GLP-1 est constatée ; le métabolisme du glucose en est altéré. (126)

Le microbiote intestinal est impliqué dans la régulation métabolique, endocrinienne et immunitaire. Comme énoncé dans le sous paragraphe 4.2.1.1 , chez la femme enceinte souffrant d'obésité les genres *Faecalibacterium* et *Bifidobacterium* sont diminués, une augmentation le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* augmente ainsi que les Actinobactéries : ce qui déséquilibre le microbiote intestinal et constitue une dysbiose.

Le DSG peut impacter négativement l'issue de la grossesse (124), notamment :

- La survenue de prééclampsie,
- Un accouchement par césarienne,
- Une hypoglycémie néonatale,
- Une macrosomie fœtale (poids fœtal à terme supérieur à 4kg) pouvant causer une dystocie (difficulté, essentiellement mécanique, pouvant survenir à l'accouchement).

Lors d'un accouchement par voie basse, un transfert se fait des microbiotes vaginal et intestinal de la mère vers le nouveau-né. (124) De ce fait, le microbiote intestinal déséquilibré de la mère ayant développé un diabète gestationnel est transmis au nouveau-né qui génère son propre microbiote à partir de là. Ce microbiote implanté peut à long terme être précurseur :

- D'obésité infantile,
- De troubles métaboliques,
- De diabète de type 2 chez la progéniture à l'âge adulte,
- De manifestation allergique.

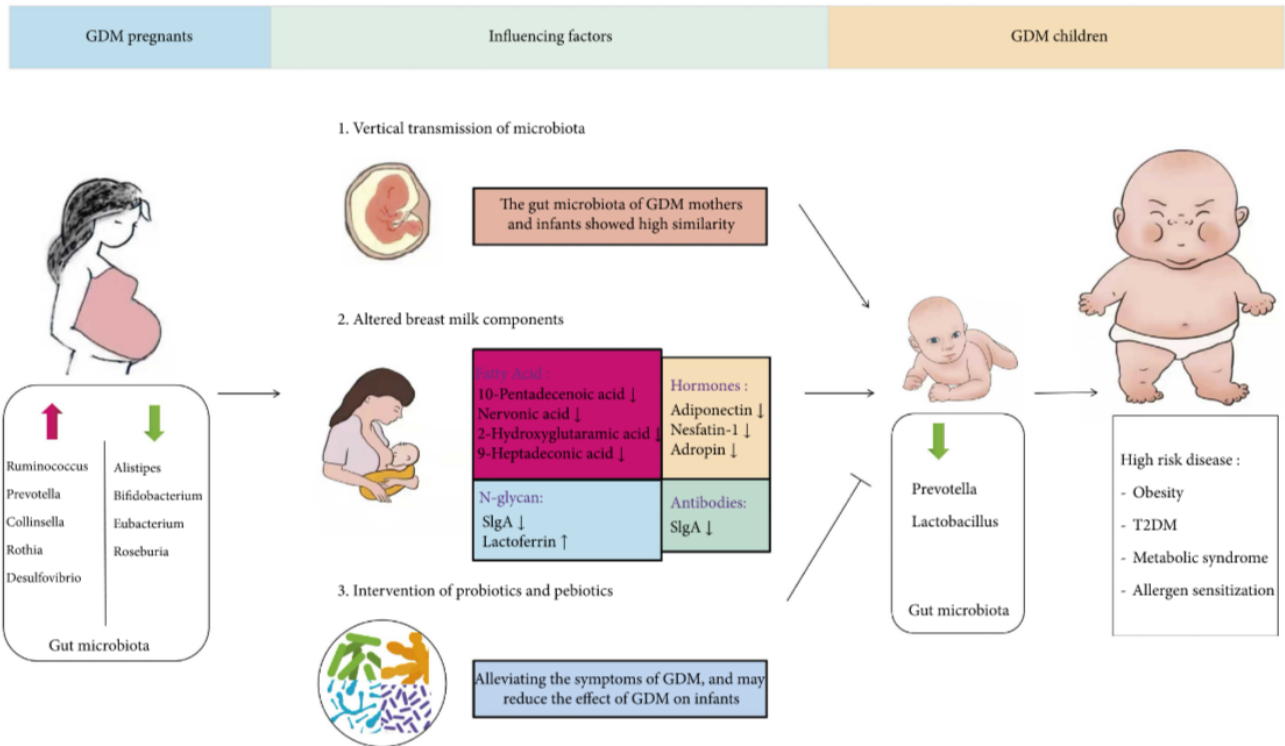


Figure 35: Impact d'un microbiote maternel déséquilibré sur la progéniture (124)

Des études ont démontré une augmentation de genres bactériens pro inflammatoires tels que *Bacteroidetes* dans le microbiote intestinal des nourrissons issus de grossesse affectée par le DSG, illustré **Figure 35** .

4.2.2. Pathologies gynécologiques (conséquence : prématurité, césarienne)

4.2.2.1. Introduction

Le microbiote vaginal comme indiqué précédemment évolue au cours de la vie d'une femme et pendant la grossesse il change du 1^{er} au 3^{ème} trimestre. (41) Néanmoins tout au long de la grossesse la communauté microbienne vaginale est dominée par des lactobacilles ; afin de protéger des pathogènes bactériens. Une dysbiose du microbiote vaginal dérègle ainsi cette prédominance et expose la femme enceinte à certaines infections comme la mycose vulvovaginale, la vaginose, qui sont des infections gynécologiques qui mettent en danger l'issu de la grossesse.

4.2.2.2. Mycoses vulvovaginales

La mycose vaginale est une infection génitale basse fréquente chez la femme (et plus chez la femme enceinte) causée par la prolifération de champignons. (127) Le plus souvent elle est causée par prolifération excessive de *Candida albicans* (levure) qui déséquilibre le microbiote vaginal. Il passe de sa forme levure à sa forme filamenteuse qui lui permet d'adhérer à la muqueuse vaginale et produire un biofilm et les adhésines présentes à sa surface lui permettent de s'accrocher aux cellules épithéliales vaginales et de les coloniser. (127) 75% des femmes seront touchées au moins une fois dans leur vie par la candidose vaginale. (128)

Le dérèglement hormonal pendant la grossesse favorise la prolifération de *C. albicans* au niveau vaginal et le pH acide du microbiote vaginal maintient cette prolifération. (129) La candidose vaginale se manifeste par une irritation vulvaire, un prurit ainsi que des leucorrhées (pertes blanches abondantes).

4.2.2.3. Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est une infection qui peut être (130) :

- Symptomatique et se manifester par l'apparition d'irritations locales, pertes abondantes malodorantes,
- Ou totalement asymptomatique (dans la moitié des cas) et donc détectée potentiellement lors d'un examen gynécologique ou un frottis vaginal.

Le diagnostic de la vaginose bactérienne est généralement clinique mais le meilleur moyen de la détecter est de réaliser un examen des sécrétions vaginales par la coloration de gram. Cela est effectué au laboratoire avec le recueil de pertes vaginales directement sur lame de verre. (131)(132) Lorsqu'elle est non traitée, une vaginose bactérienne peut conduire à un accouchement prématuré ou à une fausse couche.

10 à 30% des femmes seront touchés par une vaginose bactérienne au cours de leur vie. (133) Lors d'une vaginose, le microbiote vaginal se modifie en se diversifiant davantage, perdant sa stabilité.

Les lactobacilles qui représentent normalement plus de 90% du microbiote vaginal diminuent (moins de 50%), laissant place à la prolifération de bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis* et *Prevotella amnii*. Cela explique l'apparition des symptômes, illustré par la **Figure 36** (134).

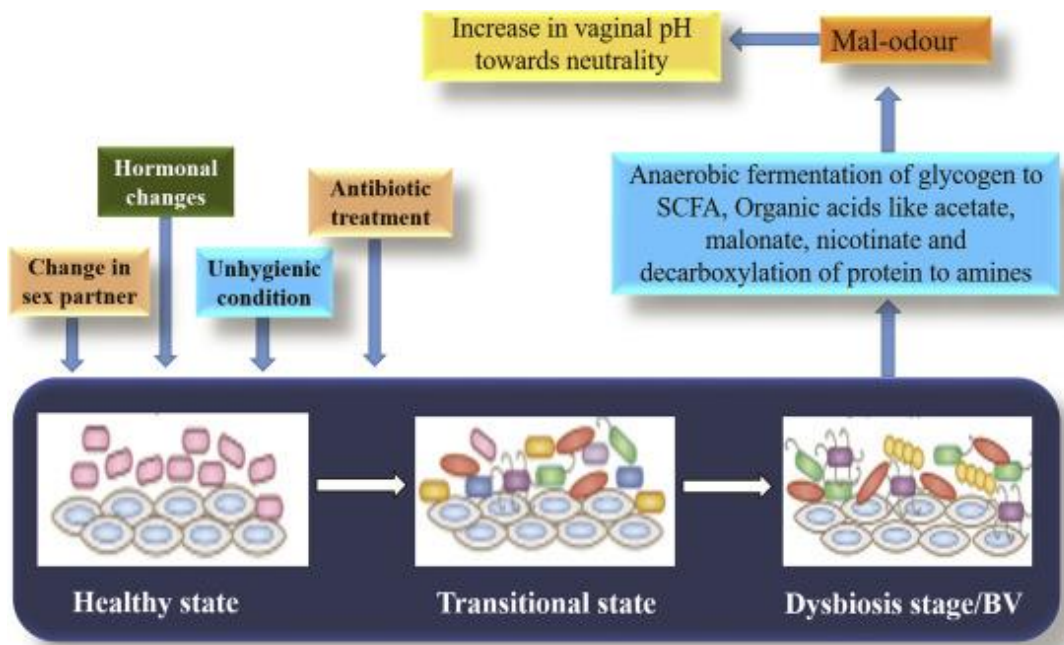


Figure 36: Dysbiose et vaginose bactérienne (134)

Les bactéries anaérobies sécrètent des lysines (toxine provoquant la lyse cellulaire), source de cytolysine des cellules épithéliales vaginales. (134) Par exemple *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) sécrète des vaginolysines entraînant la lyse cellulaire au niveau vaginal : c'est la cause des pertes abondantes constatées.

D'autre part, le métabolisme de ces bactéries produit des amines volatiles (entre autres la putrescine, la cadavérine ...), à l'origine de la mauvaise odeur.

En règle générale, il s'agit d'une affection bénigne chez la femme non enceinte. Cependant chez la femme enceinte la vaginose bactérienne est associée à des complications obstétricales notamment l'accouchement prématuré. L'apparition antérieure d'accouchement prématuré et les infections ascendantes dues à la dysbiose vaginale sont deux des facteurs de risque les plus élevés. De ce fait, il est nécessaire de la dépister et d'éviter les récurrences. En ce sens, des études ont démontré l'effet bénéfique dans l'utilisation des probiotiques par voie vaginale et y compris par voie orale via le

microbiote intestinal.(135) Un microbiote vaginal sain est essentiel au maintien de l'équilibre du système immunitaire afin d'éviter l'apparition des voies pro-inflammatoires.

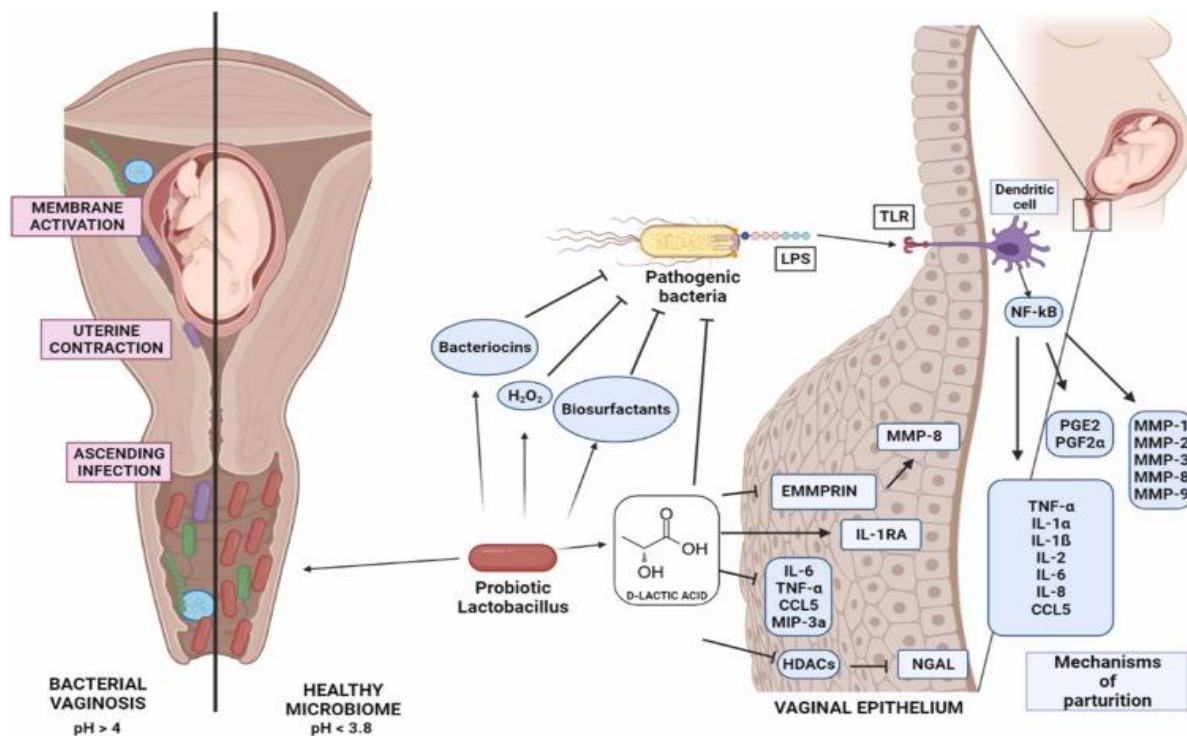


Figure 37: Vaginose bactérienne et conséquences sur la grossesse (136)

Sur la **Figure 37**, deux schémas mettent en exergue l'action d'un probiotique *Lactobacillus* et celle d'une bactérie vaginale pathogène (telle que *G. vaginalis*) au niveau du microbiote vaginal. (136) En effet, l'acide lactique produite par les lactobacilles inhibe les cytokines pro inflammatoires et stimule la production d'interleukine anti inflammatoire et le NGAL antimicrobien. L'acide lactique produite permet également de maintenir un pH vaginal inférieur à 4 et empêcher la prolifération des souches pathogènes en cause dans la vaginose bactérienne. Au cours de la grossesse, cela permet de garder un microbiote vaginal sain et d'éviter l'activation de la membrane fœtale et des contractions utérines à l'origine d'accouchement prématuré.

Dans le cas de la vaginose bactérienne non traitée, le pH vaginal est supérieur à 6 (du fait de la diminution des lactobacilles et donc de la production d'acide lactique) et la bactérie pathogène (par exemple *G. vaginalis*) prolifère (**Figure 38**) et active à l'aide de lipopolysaccharide (LPS) les cellules dendritiques. (134)(135) Cela active la cascade de signalisation et peut potentiellement

entraîner la survenue des contractions utérines et donc le travail précoce : il y a risque d'accouchement prématuré.

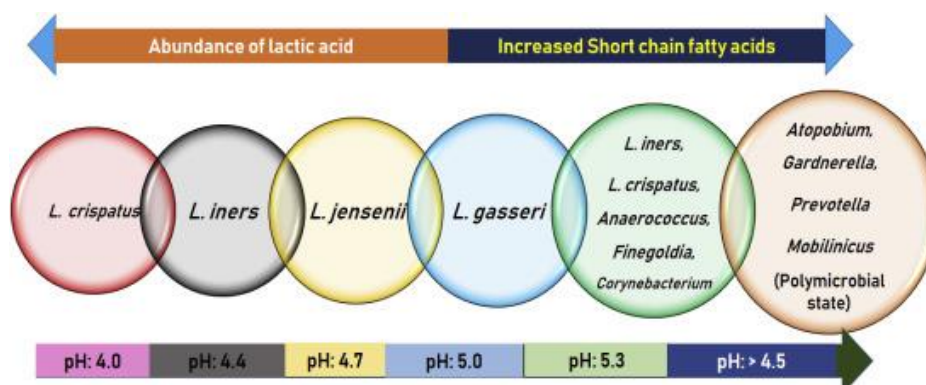


Figure 38 : Souches bactériennes vaginales et pH vaginal (134)

Les probiotiques se sont avérés efficaces dans plusieurs essais cliniques et essais *in vitro* pour participer à l'équilibre mentionné ci-dessus à une réponse anti-inflammatoire et à la modulation du microbiome. (136) D'autres études ont montré la capacité de l'association de deux souches probiotiques (*L. plantarum* LP01 et *L. fermentum* LF15) par le biais de comprimés vaginaux à faire barrière contre une infection à *Gardnerella* comme la vaginose bactérienne et de constituer une barrière physiologique à long terme.

4.2.2.4. Infection à Streptocoque de type B

Le streptocoque du groupe B (SGB), *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), est une bactérie bêta hémolytique et anaérobie facultatif. Elle peut coloniser les tractus gastro-intestinal et génito-urinaire de manière asymptomatique. Cependant chez la femme enceinte lorsqu'elle est pathologique au niveau vaginal, elle peut être à l'origine d'une issue défavorable de la grossesse. Dans le monde, 18% des femmes enceintes présentent une colonisation vaginale par le SGB. (133)

Un microbiote dysbiotique au niveau vaginal augmente le risque de prolifération de souches pathogènes telles que *G. vaginalis* et *S. agalactiae*. (137) Des études sur modèle murin ont montré

que l'exposition du microbiote vaginal à *G. vaginalis* favorise la colonisation vaginale de *S. agalactiae*.

La prolifération de *Streptococcus agalactiae* au niveau vaginal pendant la grossesse peut :

- Soit envahir le col de l'utérus et provoquer des infections ascendantes utéroplacentaires et fœtales (telles que la chorioamniotite). Il y a risque de rupture précoce des membranes et ainsi d'accouchement prématuré,
- Soit être transmis verticalement au nouveau-né lors de l'accouchement par voie basse (= voie vaginale).

Ainsi, une femme enceinte présentant une infection à streptocoque du groupe B non traitée a des risques plus importants de développer une infection intra-utérine, une contamination du liquide amniotique et une détresse fœtale. (138) La probabilité de transmission verticale est évaluée entre 40 et 70% dont 1 à 3% des nouveaux nés auront des infections invasives précoces à *S. agalactiae* avec un taux de mortalité estimé à 5%. Il s'agit là d'un risque pour la mère tout comme le fœtus.

De ce fait, il est important de réaliser le dépistage de SGB en fin de grossesse (entre 35 et 38 semaines de grossesse) afin de réduire le risque de complications obstétricales. (139)

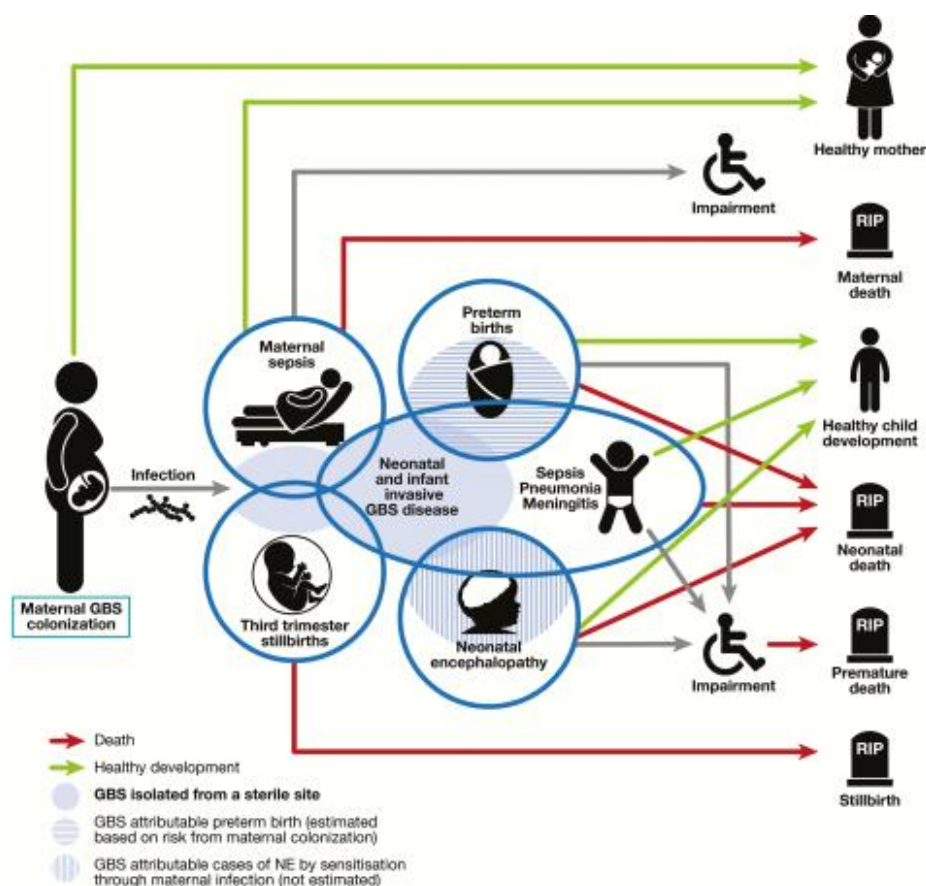


Figure 39: Streptococcus du groupe B et grossesse (140)

La **Figure 39** visualise les conséquences d'une colonisation maternelle par *Streptococcus agalactiae*. (138) En effet, cela peut être à l'origine d'une septicémie maternelle pouvant conduire au décès ou être la cause d'une mortinaissance au 3^e trimestre de grossesse.

Dans le cas où l'infection entraîne un accouchement prématuré, un accouchement par voie vaginale expose le nouveau-né à des infections invasives précoces à SGB telles qu'une encéphalopathie, une méningite ou encore une pneumonie : ce sont également des causes de décès à la naissance.

4.2.2.5. Infections urinaires (cystite, pyélonéphrite)

Les femmes enceintes présentent une susceptibilité accrue aux infections des voies urinaires. (141) En effet avec le poids de la grossesse, l'appui de l'utérus sur la vessie exerce une pression et rend

l'envie d'uriner fréquente. Mais il arrive souvent que la femme enceinte réalise une mauvaise vidange de la vessie : ce qui augmente le risque de survenue de cystite (infection urinaire simple).

Cependant la cystite peut remonter le long des uretères et conduire à une pyélonéphrite (qui est une infection rénale secondaire à une cystite). (140) Lorsqu'elle est non traitée chez la femme gestante, la pyélonéphrite peut être associée à un accouchement prématuré.

4.2.3. Problème inflammatoire, maladie auto immune

4.2.3.1. Eczéma atopique

L'eczéma est une maladie chronique inflammatoire cutanée associée à un dysfonctionnement de la barrière cutanée. (43) Il est initié par les cellules immunitaires (telles que les lymphocytes) qui produisent une réponse immunitaire adaptative (production d'anticorps) en continue contre les cellules cutanées. De ce fait les kératinocytes (cellules cutanées) sont endommagées et produisent à leur tour des cytokines pro inflammatoires en excès à l'origine de l'inflammation chronique.

La composition bactérienne du microbiote intervient dans le risque pour le nourrisson de développer de l'eczéma atopique. (43) Cette composition est différente au niveau cutané et au niveau vaginal. Comme explicité plus haut, les espèces bactériennes abondantes au niveau du microbiote cutané sont différentes de celles du microbiote vaginal. Le nouveau-né, selon le mode d'accouchement, constitue son microbiote.

Une méta-analyse de neuf études a démontré que la prévalence d'eczéma atopique chez le nourrisson à l'âge d'un an né par césarienne (premier contact du nouveau-né avec le microbiote cutané de la mère) est plus élevée que chez les nourrissons nés par voie vaginale (premier contact du nouveau-né avec le microbiote vaginal de la mère). (142) Ces neuf études incluaient 3758 nourrissons nés par césarienne et 9631 nourrissons nés par voie vaginale. Et en conclusion 28% des nourrissons nés par césarienne ont développé de l'eczéma contre 20% chez les nourrissons nés par voie vaginale.

Une prévention efficace de l'eczéma atopique chez le nourrisson est constatée lorsqu'il y a administration des probiotiques dès le début de la gestation (car productions des anticorps IgE

foœtaux dœs le premier trimestre de grossesse) et postnatale. (143) L'utilisation prœnatale de probiotique diminue significativement l'incidence d'eczœma chez le nourrisson. 16 essais cliniques randomisœs (ECR) en double aveugle ont œtudiœ les genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Les rœsultats ont dœmontrœ que l'utilisation des probiotiques en supplœmentation dœs la pœriode prœnatale a diminuœ l'incidence d'eczœma chez le nourrissons de 26% en moyenne. Cette incidence est diminuœe jusqu'à 52% en moyenne lorsque les complœments de probiotiques comprennent *Lactobacillus paracasei*.

4.3. Impact de la dysbiose chez le foœtus

4.3.1. Retard de croissance *in utero*

Le retard de croissance *in utero* (RCIU) se dœfinit par un ralentissement de la croissance du foœtus qui aboutit à un petit poids de naissance. (5) Il est constatœ une cassure de la courbe de croissance et un poids foœtal plus petit que le 10^e percentile.

Les causes de RCIU sont multiples, notamment :

- Une naissance prœmaturœe,
- Une dœnutrition maternelle (conduisant à une carence protœique, entrainant souvent un RCIU),
- Une prœ œclampsie (HTA gravidique). En effet une des caractœristiques de la prœ œclampsie est la protœinurie (perte de protœine dans les urines) en plus d'une diminution du flux sanguin placentaire. Il y a alors moins d'acides aminœs maternels et donc moins de transport placentaire de ces acides aminœs.

Les acides aminœs maternels jouent 2 rœles fondamentaux dans le dœveloppement du foœtus **Figure 40** (5) :

- La synthœse protœique des tissus du foœtus,
- La croissance foœtale, essentiellement dirigœe par la sœcrœtion d'insuline. Chez le foœtus, la synthœse d'insuline est articulœe par les acides aminœs et non le glucose (par exemple chez les foœtus exposœs à une hyperglycœmie maternelle, une macrosomie est observœe). Dans le cas de carence protœique foœtale, il y a diminution de la sœcrœtion d'insuline et ainsi un RCIU.

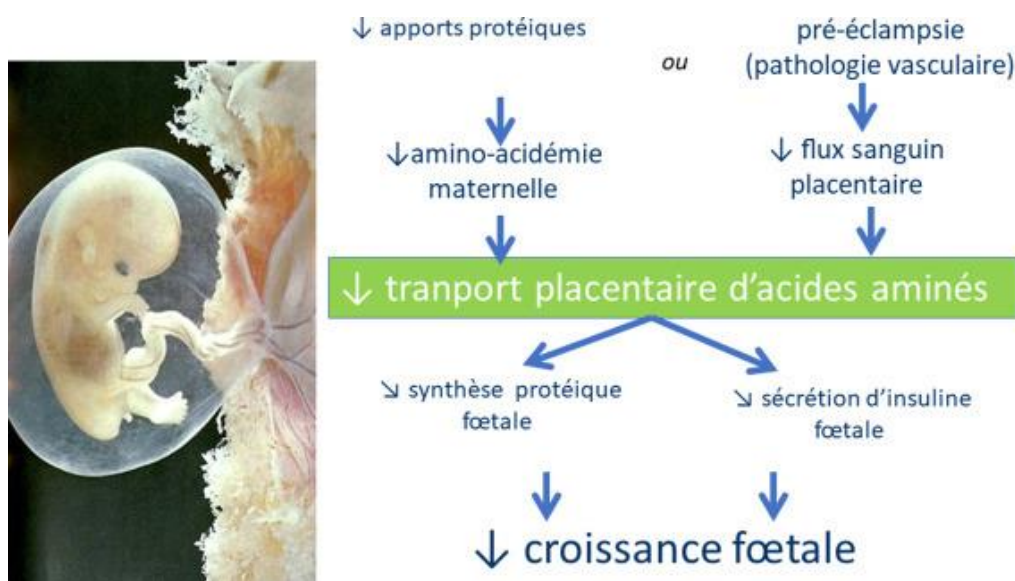


Figure 40: Physiopathologie du retard de croissance in utero (5)

4.3.2. Prématurnité

La naissance prématurée est une des causes principales de morbi-mortalité néonatales dans le monde. (144) Elle est définie comme une naissance survenant à moins de 37 semaines de gestation (entre 32-36 semaines de gestation ce sont des prématurés tandis qu'entre 26-32 semaines de gestation il s'agit de grands prématurés). Comme abordé dans les sous paragraphes précédents, la dysbiose vaginale augmente le risque d'issu défavorable de la grossesse notamment l'accouchement prématuré.

Les causes de naissance prématurée sont nombreuses (145) : un microbiote dysbiotique (vaginose bactérienne ...), une infection (infection vaginale à *Streptococcus agalactiae* ...), une inflammation, du stress, une dérégulation du système immunitaire.

Comme illustré par la **Figure 41**, cela peut entraîner une réponse immunitaire de la membrane fœtale aboutissant à des contractions utérines, rupture des membranes et au déclenchement précoce du travail : accouchement prématuré. (134)

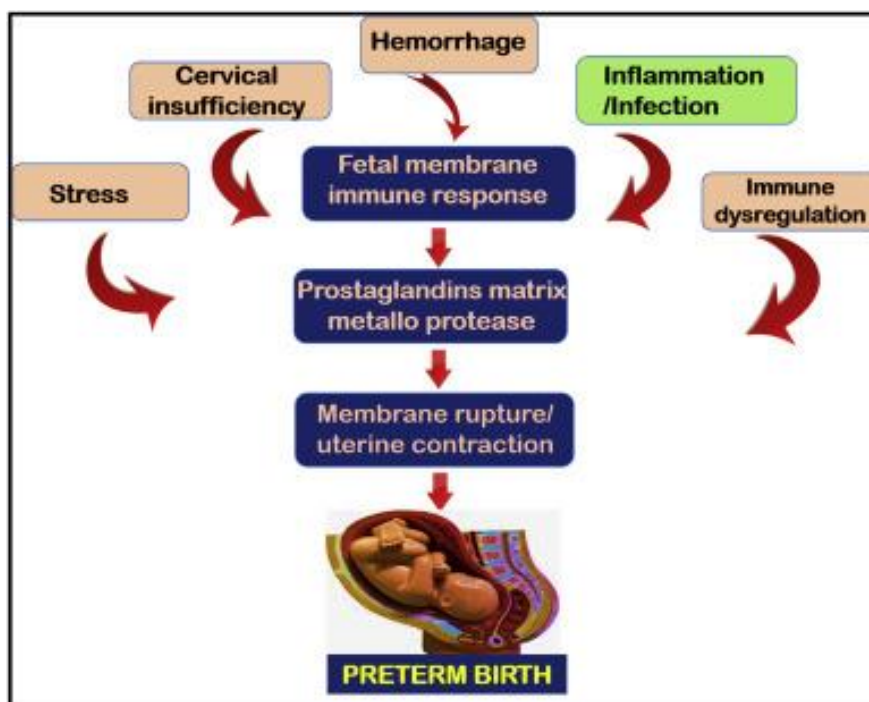


Figure 41: Mécanismes en cause dans la naissance prématurée (134)

Cette prématurité augmente le risque de déficience neurodéveloppementale cognitive à vie du nouveau-né prématuré mais également la survenue de l'entérocolite nécrosante (90% des nouveaux nés atteints sont prématurés). (146) L'entérocolite nécrosante est une maladie acquise du tractus gastro intestinal qui se définit par une nécrose intestinale au niveau de l'iléon terminal et du côlon proximal le plus souvent.

Une méta analyse portant sur 63 essais portant sur un total de 15712 nouveaux nés prématurés ont été récoltées étudiées. Cela visait à déterminer les effets des formulations probiotiques à base des souches de *Lactobacillus* et / ou *Bifidobacterium* versus placebo. Les résultats ont démontré une efficacité plus importante de l'association d'une ou plusieurs souches probiotiques *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* chez les nouveaux nés prématurés dans la réduction du risque d'entérocolite nécrosante et donc de mortalité néonatale par rapport au placebo ainsi qu'à la formulation probiotique de souche unique de *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*.(146)

4.3.3. Probiotiques et prévention des allergies alimentaires chez l'enfant

Depuis quelques années, l'allergie chez l'enfant de plus en plus jeune a considérablement augmenté. (147) On retrouve trois types d'allergie :

- La dermatite atopique
- L'allergie respiratoire
- L'allergie alimentaire (qui nous intéresse dans ce sous paragraphe)

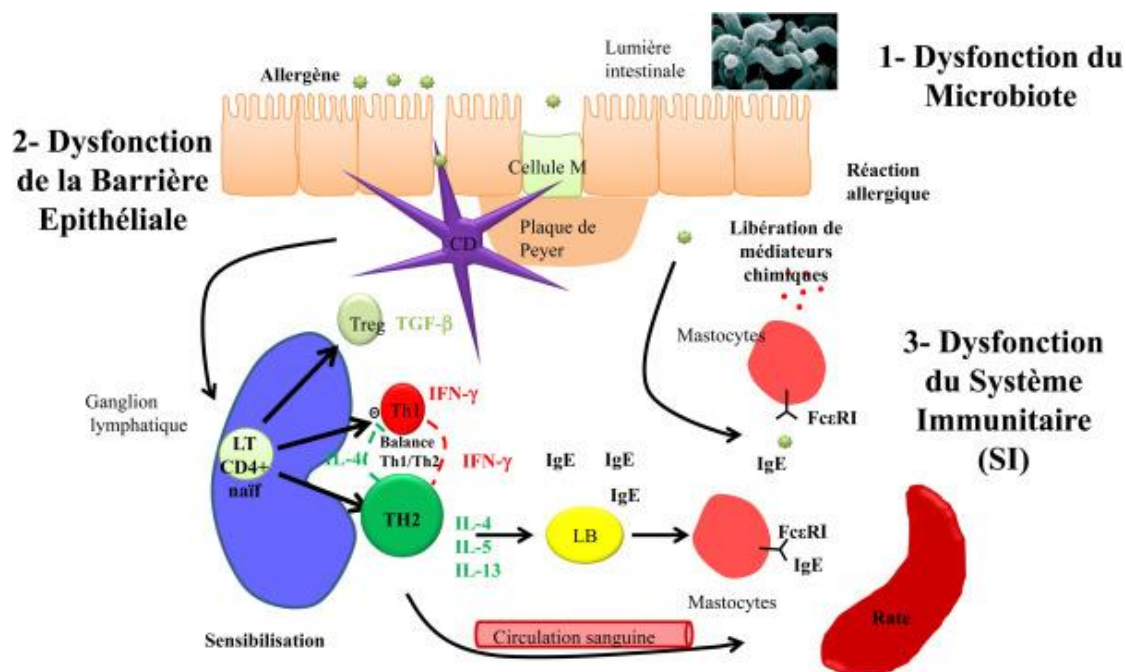


Figure 42: Dysbiose intestinale et allergie (45)

Le microbiote intestinal intervient dans la maturation et le bon fonctionnement du système immunitaire. Il module considérablement les réponses des cellules immunitaires (cellules dendritiques, plasmocytes, lymphocytes T ...). (148) De ce fait, une dysbiose intestinale, illustré **Figure 42** (45), aura un impact sur la réponse immunitaire de l'organisme. Cette réponse se trouve modifiée et amplifiée vis-à-vis de potentiels allergènes.

Cette dysbiose chez le nourrisson, selon le concept DOHAD, peut provenir du microbiote déséquilibré de la mère et transmis lors de l'accouchement. C'est en cela que l'équilibre microbiotique de la femme enceinte est important pour prévenir une dysbiose chez le nouveau-né.

Les probiotiques administrés chez le nourrisson permettraient par leur action anti inflammatoire et immunomodulatrice de prévenir l'allergie alimentaire (par exemple aux protéines de lait de vache, aux fruits à coque ...) chez le jeune enfant. (149) L'allergie alimentaire étant très fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant, les probiotiques ont été suggérés comme traitement de l'allergie au lait de vache. Sur cette hypothèse, dix études sur la souche *Lactobacillus rhamnosus* ont été incluses et étudiées (5 essais randomisés en double aveugle, 3 essais randomisés, 1 essai non randomisé et 1 étude de cohorte, pendant minimum 4 semaines). (149) Elles ont montré que *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) peut réduire l'intolérance aux protéines de lait de vache et favoriser la récupération des symptômes intestinaux (crampes, ballonnements, diarrhées ...),

(Tableau VI)

Tableau VI: Lactobacillus rhamnosus et allergie au lait de vache chez le nourrisson(149)

Etude	Type d'étude	Nombre de personnes	Âge	Durée	Résultat
Majamaa et coll., (28); Finlande	Etude randomisée en double aveugle	27	2,5 à 15,7mois	2mois	Amélioration significative dès 1mois de traitement avec Lactobacillus GG
Viljanen et coll., (29); Finlande	Essai contrôlé par placebo et en double aveugle	38	1,4 à 11,9 mois	4semaines	Traitement de 4 semaines par LGG peut soulager l'inflammation intestinale chez les nourrissons atteints d'allergie au lait de vache

Viljanen et coll., (30); Finlande	Essai contrôlé par placebo et en double aveugle	78	1,4 à 11,9mois	4semaines	Pas d'amélioration significative chez un grand groupe de nourrisson atteint d'allergie au lait de vache
Baldassarre et coll., (31); Amérique	Etude prospective randomisée double aveugle	26	4mois	4semaines	Amélioration significative
Berni Canani et coll., (32); Italie	Essai ouvert contrôlé randomisé	55	1 à 12mois	12mois	Réduction du temps d'acquisition de la tolérance au lait de vache
Berni Canani et coll., (22); Italie	Essai non randomisé ouvert	119	<12mois	12mois	Favorise la tolérance chez les nourrissons atteints d'allergie au lait de vache
Berni Canani et coll., (33); Italie	Essai randomisé ouvert	19	1 à 12 mois	12mois	Favorise la tolérance chez les nourrissons atteints d'allergie au lait de vache

Basturk et coll., (34); Turquie	Essai randomisé double aveugle	106	66 à 68jours	4semaines	Amélioration des symptômes dus à l'allergie au lait de vache
Paparo et coll., (35); Italie	Essai contrôlé randomisé	20	6 à 8mois	12mois	Amélioration des symptômes
Rita Nocerino et coll., (36); Italie	Etude de cohorte prospective	365	5mois	3ans	Accélérer le temps pour gagner la tolérance immunitaire au lait de vache

4.3.4. Probiotiques et prévention des coliques chez le nourrisson

Les coliques infantiles se définissent par la chronicité des pleurs quotidiens du nourrisson, qui peuvent durer plusieurs heures par jour sans troubles intestinaux apparents. (150) Cependant elles peuvent être la conséquence d'une allergie alimentaire aux protéines de lait de vache, à un excès de gaz. Une méta analyse incluant 10 études (et près de 700 nourrissons au total) a mis en exergue le lien entre la dysbiose intestinale (et l'inflammation locale qu'elle peut entraîner) et la survenue de coliques. (150) En effet ces études se sont portées sur l'administration de souches probiotiques (notamment *Lactobacillus reuteri*) chez le nourrisson et leurs effets sur les symptômes des coliques. 9 études sur 10 ont été randomisées et mises en aveugle.

Ces coliques apparaissent vers l'âge de 6 semaines et peuvent persister jusqu'à 12 semaines de vie. Elles ne sont pas dangereuses pour le nourrisson mais les pleurs peuvent être source d'angoisse, de stress, d'épuisement chez les parents voire de dépression post partum chez la mère.

Les probiotiques permettent de rééquilibrer le microbiote intestinal. (150) En ce sens, des études ont mis en évidence l'efficacité des probiotiques dans le traitement des colique du nourrisson. En effet ils présentent des propriétés anti inflammatoires en réduisant la production d'interleukine IL-

8 et de cytokines pro inflammatoires telles que le TNF- α . De plus ils permettent le maintien d'un microbiote équilibré chez le nourrisson.

Parmi ces probiotiques, *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) a été étudié avec une administration de 10^8 UFC par jour (151). 10 études randomisées ont été incluses dont 8 étaient en double aveugle. La population étudiée comptait des bébés diagnostiqués souffrant de coliques. 248 ont utilisés le probiotique tandis que 229 ne l'ont pas utilisé (groupe témoin). Le temps de pleurs/agitation des nourrissons a été enregistré par les parents quotidiennement sur une période de 21 à 42 jours. Cela a montré une diminution significative d'au moins 50% du temps de pleurs chez le nourrisson (ainsi qu'un effet sur la dépression parentale post partum). Les probiotiques peuvent être administrés au nourrisson directement par voie orale ou par le biais du lait maternel (lorsque la mère qui allaite est supplémentée par *L. reuteri*).

5. La grossesse et ses besoins : de la pré conception à l'accouchement

Avec la grossesse, les besoins nutritionnels maternels augmentent pour le bon développement du fœtus. La période de pré conception s'avère importante car permet à la femme enceinte de préparer son organisme aux modifications physiologiques entraînées par le développement du fœtus. En ce sens il devient parfois indispensable de supplémenter la femme dès la période de préconception.

5.1. Période de la pré conception

La période de préconception désigne la période comprise entre le moment où le couple élabore le projet de grossesse et la conception. (152) Elle permet à la future maman de se préparer, en termes de santé, à la grossesse car le bon état de santé pendant cette période est fortement lié au déroulement et à l'issue favorable de la grossesse.

Cette période est également idéale pour la future mère de faire un bilan sanguin pour déceler d'éventuelles carences pouvant négativement impacter l'implantation et l'issue de la grossesse.

L'alimentation maternelle étant insuffisante, une supplémentation en acide folique de 400 µg par jour (5mg pour les femmes sous anti épileptiques ou fumeuses) dès cette période est recommandée car cela réduirait le risque d'anomalie de fermeture du tube neural de 70%.(63)

La carence martiale dès le début de la grossesse peut induire une diminution de 50% du fer cérébral 10jours après la naissance.(152) Il est donc nécessaire de contrôler la ferritinémie (dosage en fer dans le sang) durant cette période pour écarter ce déficit.

5.2. Période de la grossesse

5.2.1. Introduction

Une grossesse normale se déroule généralement entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée (SA). En dessous de 37 semaines d'aménorrhée on parle de prématurité.

La grossesse se compose de 3 trimestres avec chacun des spécificités sur les besoins et la croissance du fœtus.

5.2.2. La période de grossesse

Le 1^{er} trimestre de grossesse est la période de différenciation cellulaire embryonnaire ; la division cellulaire est accentuée. C'est le stade embryonnaire au cours duquel le risque de malformations congénitales est le plus important, notamment du tube neural. (63)

La supplémentation en acide folique est à poursuivre durant ce trimestre pour éviter les anomalies de fermeture du tube neural. Le dosage de la ferritine est également recommandé.

A partir de 12 semaines de gestation, l'embryon devient fœtus. La croissance se poursuit et les organes se développent. L'échographie réalisé à la 22^e semaine permet de dépister les maladies congénitales. (139)

Au 3^{ème} trimestre de grossesse, une augmentation significative du poids fœtal.

Les besoins en oméga 3 sont principalement augmentés au 3^{ème} trimestre de grossesse. La concentration sérique diminue de 50% du fait de l'augmentation du volume sanguin et de l'accroissement des besoins placentaires. (95)

6. Les compléments alimentaires pendant la grossesse

Durant la grossesse les besoins journaliers en micronutriments augmentent pour permettre le bon développement du fœtus. Cependant l'alimentation de la femme enceinte peut être insuffisante pour couvrir ses besoins nutritionnels journaliers.

Les besoins nutritionnels moyens (BNM) de la femme enceinte, définis comme le besoin moyen au sein de la population, sont reportés dans le **Tableau VII** (153) ci-après :

Tableau VII: les besoins nutritionnels moyens de la femme enceinte (153)

Vitamines et minéraux	Besoin nutritionnel moyen par jour
Vitamine B9	600µg par jour
Vitamine B12	4,5µg par jour
Vitamine A	540µg par jour
Vitamine C	100mg par jour
Vitamine D	15µg par jour soit 600ui
Vitamine E	15mg par jour
Sélénium	70µg par jour
Zinc	11mg par jour
Fer	7mg par jour
Magnésium	300mg par jour
Iode	200µg par jour

Une alimentation saine, variée et équilibrée permettrait de mener une grossesse normale à terme et ne nécessiterait pas de supplémentation de la femme enceinte. (154)

Néanmoins, le micronutriment à conseiller systématiquement est l'acide folique (400 µg par jour) à débiter au moins un mois avant la conception (dès le désir de grossesse) car il réduit le risque de malformations congénitales (notamment le *Spina bifida*).⁽⁶⁷⁾

Dans le cas de déficit avéré ou de carence, des compléments pourront être proposés :

- Le fer : les besoins en fer de la femme enceinte s'accroissent du fait de l'augmentation de la masse sanguine : cela augmente le risque d'anémie. ⁽¹⁵⁴⁾ Un recueil d'informations au comptoir sur l'alimentation (régime végétarien par exemple) de la femme enceinte, une prise de sang récente permettrait de conseiller une supplémentation en fer. La forme bis-glycinate sera privilégiée car la biodisponibilité est meilleure et elle n'entraîne pas de troubles digestifs (constipation, ballonnement, nausées...). Néanmoins cela devra être suivi d'une consultation médicale et des prises de sang afin d'écarter tout risque pour la mère ainsi que le fœtus. Des conseils associés sur le mode de vie alimentaire pourront être apportés.
- La vitamine D : la vitamine est essentiellement fabriquée par la peau via le soleil. L'exposition insuffisante au soleil et le manque d'apport favorise le déficit voire la carence en vitamine D. Le mode de vie (les femmes ne s'exposant pas au soleil) et l'alimentation de la femme enceinte permettront de conseiller une supplémentation en vitamine D de façon quotidienne pour une meilleure efficacité, à raison de 15 µg (soit 600 UI) par jour. ⁽⁸³⁾ ⁽¹⁵⁴⁾
- Les oméga 3 : Notre alimentation actuelle est très riche en oméga 6 pour peu d'oméga 3 : la balance oméga 6/oméga3 est à 10/1 tandis que l'objectif est de passer à 4/1. Pour atteindre cet objectif il faut augmenter les apports en oméga 3. Ils sont essentiels et sont majoritairement apportés par les noix, les poissons gras type maquereau, sardines, ... Ils sont à consommer au moins deux fois par semaine. Des compléments alimentaires d'oméga 3 pourront être associés. ⁽¹⁵⁴⁾

7. Conclusion

Le développement du fœtus durant la grossesse est directement influencé par le mode de vie et l'hygiène alimentaire de la mère. De ce fait, il est primordial que la femme enceinte ait une alimentation équilibrée, variée et un mode de vie sain pour éviter toute carence en micronutriments et tout déséquilibre du microbiote.

Néanmoins, du fait de l'augmentation des besoins, de nombreuses femmes enceintes se retrouvent carencées en vitamines et minéraux parmi lesquelles des micronutriments nécessaires au bon développement fœtal.

Diverses études ont mis en évidence :

- la relation entre des carences en vitamines et les issues défavorables de la grossesse notamment la prématurité, les malformations congénitales type Spina bifida, la prééclampsie (à l'origine d'accouchement prématuré),
- la relation entre des carences en vitamines et minéraux et la survenue de pathologies chroniques sur la progéniture telles que des retards de développement cérébral, l'apparition de trouble du spectre autistique, un dysfonctionnement important du système immunitaire.

Aussi, plusieurs analyses ont prouvé le rôle majeur du microbiote intestinal dans le bon fonctionnement de l'organisme. La dysbiose intestinale maternelle durant la grossesse favorise le risque de survenue de maladies chroniques chez le nourrisson à l'âge adulte telles que des maladies métaboliques (obésité, diabète de type 2), des pathologies auto immunes (allergies, eczéma atopique).

Ainsi, la supplémentation en certains micronutriments a démontré des résultats positifs quant à la prévention de certains issues défavorables de la grossesse. Cependant il est nécessaire de confirmer la carence de certains vitamines et minéraux en réalisant un dosage sanguin avant toute supplémentation. La supplémentation en probiotique, lors de dysbioses avérées, a permis de réduire la survenue notamment les allergies et coliques du nourrisson.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle important à jouer dans le conseil de la femme enceinte et ceux dès lors que celle-ci a un désir de grossesse.

8. Bibliographie

1. Zhou Y, Qi H, Yin N. Adaptations and alterations of maternal microbiota: From physiology to pathology. *Med Microecol*. 1 sept 2021;9:100045.
2. Azoulay L, Bouvattier C, Christin-Maitre S. Impact of intra-uterine life on future health. *Ann Endocrinol*. 1 févr 2022;83(1):54-8.
3. Grech A, Collins CE, Holmes A, Lal R, Duncanson K, Taylor R, et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 12 mai 2021;13(1):1897210.
4. Moholdt T, Hawley JA. Maternal Lifestyle Interventions: Targeting Preconception Health. *Trends Endocrinol Metab*. 1 août 2020;31(8):561-9.
5. Darmaun D. La nutrition des mille premiers jours : quels enjeux ? *Nutr Clin Métabolisme*. 1 oct 2020;34(3):183-93.
6. GAUGUIER D, NEUNLIST M, SOKOL H, ZITVOGEL L. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
7. Bouterin V, Piastra-Facon F, Risson E. Le microbiote intestinal, un modulateur clé de la physiologie immunitaire. *médecine/sciences*. 1 juin 2019;35(6-7):571-4.
8. Le microbiote intestinal - une réponse au traitement du cancer [Internet]. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www. Roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/vivre-avec-un-cancer/nutrition-sport-cancer/microbiote-intestinal.html>
9. CNRS. Les pouvoirs méconnus du microbiote, peuple de nos intestins. *CNRS Le journal* [Internet]. [cité 25 juill 2022]; Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/les-pouvoirs-meconnus-du-microbiote-peuple-de-nos-intestins>
10. Abou Chacra L, Fenollar F. Exploring the global vaginal microbiome and its impact on human health. *Microb Pathog*. 1 nov 2021;160:105172.
11. Braun C, Vocanson M, Lina G, Nicolas JF, Nosbaum A. Rôle de la dysbiose cutanée dans la dermatite atopique. *Rev Fr Allergol*. 1 mars 2020;60(2):78-82.
12. Pathak JL, Yan Y, Zhang Q, Wang L, Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir Med*. 1 août 2021;185:106475.
13. KONATE K. Je me libère du SIBO (small intestinal bacterial overgrowth). In: *Je me libère du SIBO*. Eyrolles. 2022. p. 174. (Je mange sain).

14. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Almeida Toledano L, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, et al. Probiotic Supplementation during the Perinatal and Infant Period: Effects on gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients*. 27 juill 2020;12(8):2243.
15. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 19 mai 2020;12(5):1474.
16. MANETTA J. Micronutrition et nutrithérapie de l'intestin. In: *Micronutrition et nutrithérapie de l'intestin*. SPARTE; 2018. p. 320. (Micronutrition et nutrithérapie).
17. Mucine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mucine&oldid=186932643>
18. La barrière intestinale - A-Mansia Biotech [Internet]. 2021 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.a-mansia.com/fr/la-barriere-intestinale/>
19. Dépression : une inflammation cérébrale qui pourrait venir de l'intestin. *Sciences et Avenir* [Internet]. 26 mars 2015 [cité 23 févr 2022]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/depression-une-inflammation-cerebrale-qui-pourrait-venir-de-l-intestin_28749
20. Peptide antimicrobien. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Peptide_antimicrobien&oldid=190242191
21. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barsheshet Y, Bloch N, et al. Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy. *Cell Rep*. 16 avr 2019;27(3):730-736.e3.
22. Zakaria ZZ, Al-Rumaihi S, Al-Absi RS, Farah H, Elamin M, Nader R, et al. Physiological Changes and Interactions Between Microbiome and the Host During Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 21 févr 2022;12:824925.
23. Lecerf JM. Le rôle du microbiote en santé humaine | Elsevier Enhanced Reader. juin 2021;S8-11.
24. Microbiote intestinal humain. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiote_intestinal_humain&oldid=194296018
25. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Mex)*. 22 févr 2020;56(2):88.
26. Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients*. 16 mars 2020;12(3):780.
27. Immunité : le rôle du microbiote intestinal. [cité 29 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/immunit%C3%A9-le-r%C3%B4le-du-microbiote-intestinal>
28. HOARAU C. La Revue des Microbiotes - Numéro 21 - Immunité innée et microbiotes. [cité 2 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/numero-21-immunit%C3%A9-inn%C3%A9e-et-microbiotes>

29. Di Gesù CM, Matz LM, Buffington SA. Diet-induced dysbiosis of the maternal gut microbiome in early life programming of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Res.* 1 juill 2021;168:3-19.
30. Mauries C, Ranisavljevic N, Gallet R, Fournier A, Gala A, Ferrières-Hoa A, et al. Évaluation du microbiote génital : une approche émergente en assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mars 2021;49(3):185-92.
31. Microbiote vaginal : Agir sur son équilibre. [cité 3 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-vaginal-agir-equilibre>
32. Dumont Y, Jean-Pierre H, Godreuil S. Le microbiote vaginal, déséquilibre et impact. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2020;2020(527):55-63.
33. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med [Internet].* 2018 [cité 29 juin 2022];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00181>
34. BOHBOT JM. La Revue des Microbiotes - Numéro 7 - Microbiotes, peau, dermatite atopique et psoriasis. [cité 29 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/7>
35. Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J Reprod Immunol.* juin 2021;145:103293.
36. Nardi GM, Grassi R, Ndokaj A, Antonioni M, Jedlinski M, Rumi G, et al. Maternal and Neonatal Oral Microbiome Developmental Patterns and Correlated Factors: A Systematic Review-Does the Apple Fall Close to the Tree? *Int J Environ Res Public Health.* 23 mai 2021;18(11):5569.
37. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol 2000.* oct 2021;87(1):276-81.
38. Uwitonze AM, Uwambaye P, Isyagi M, Mumena CH, Hudder A, Haq A, et al. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Is there a role for vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 juin 2018;180:65-72.
39. Jang H, Patoine A, Wu TT, Castillo DA, Xiao J. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 19 août 2021;11:16870.
40. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol.* 1 nov 2019;221(5):383-392.e3.
41. Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Semin Fetal Neonatal Med.* oct 2017;22(5):284-9.
42. Manzoor S, Wani SM, Ahmad Mir S, Rizwan D. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition.* 1 avr 2022;96:111602.
43. Seif El Dahan K, Bejjani J, Nasrallah AA, Youssef L, Mladenovic A, Dosch L, et al. Probiotics Properties: A Focus on Pregnancy Outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 mai 2022;272:16-23.
44. Selle A, Brosseau C, Barbarot S, Bodinier M. Les prébiotiques : une stratégie nutritionnelle pour prévenir des allergies. *Rev Fr Allergol.* 1 mars 2019;59(2):90-101.

45. Bodinier M, Barbarot S, Selle A. La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance. *Cah Nutr Diététique*. 1 août 2019;54(4):215-22.
46. Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. nov 2017;47(11):1468-77.
47. Rusu E, Enache G, Cursaru R, Alexescu A, Radu R, Onila O, et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med*. août 2019;18(2):926-31.
48. Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. 31 janv 2020;12(2):389.
49. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyski M, Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 23 juill 2020;12(8):E2189.
50. Que sont les vitamines ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
51. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
52. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 15 juill 2020;12(7):2097.
53. Les vitamines, c'est quoi ? [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/les-nutriments/vitamines/les-vitamines-cest-quoi->
54. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 11 janv 2020;78(10):813-26.
55. Zaugg J, Solenthaler F, Albrecht C. Materno-fetal iron transfer and the emerging role of ferroptosis pathways. *Biochem Pharmacol*. 1 août 2022;202:115141.
56. Malbos D, Buxeraud J, Faure S, Desport JC. La vitamine A. *Actual Pharm*. 1 juill 2021;60(608, Supplement):23-6.
57. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 oct 2015;2015(10):CD008666.
58. Cruz S, da Cruz SP, Ramalho A. Impact of Vitamin A Supplementation on Pregnant Women and on Women Who Have Just Given Birth: A Systematic Review. *J Am Coll Nutr*. avr 2018;37(3):243-50.
59. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol*. 1 avr 2018;79(2):91-4.

60. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 oct 2020;253:312-9.
61. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *BioMed Res Int.* 6 mai 2021;2021:6652231.
62. Guyader ML, Garçon L. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Rev Francoph Lab.* 1 juill 2019;2019(514):55-64.
63. 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. *Prev Med.* 1 sept 2018;114:1-17.
64. Vitamines et grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/equilibre-alimentaire-femme-enceinte/vitamines-mineraux-grossesse/vitamines.html>
65. CT-16672_ACIDE_FOLIQUE_CCD_0,4mg_PIS_RI_Avis1_CT16672.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16672_ACIDE_FOLIQUE_CCD_0,4mg_PIS_RI_Avis1_CT16672.pdf
66. Organisation mondiale de la santé W. Principaux repères sur l'autisme, [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
67. Liu X, Zou M, Sun C, Wu L, Chen WX. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(2):522-39.
68. Ramadan EF, Grisdale M, Morais M. Maternal Vitamin B12 Levels During Pregnancy and Their Effects on Maternal Neurocognitive Symptoms: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 16 déc 2021 [cité 11 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S170121632100877X>
69. Maher A, Sobczyńska-Malefora A. The Relationship Between Folate, Vitamin B12 and Gestational Diabetes Mellitus With Proposed Mechanisms and Foetal Implications. *J Fam Reprod Health.* sept 2021;15(3):141-9.
70. Bala R, Verma R, Verma P, Singh V, Yadav N, Rajender S, et al. Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses. *Nutr Res.* 1 juill 2021;91:57-66.
71. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 oct 2012;164(2):127-32.
72. Luo C, Sun Y, Zeng Z, Liu Y, Peng S. Vitamin D supplementation in pregnant women or infants for preventing allergic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 5 févr 2022;135(3):276-84.
73. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diététique.* 1 déc 2014;49(6):245-51.

74. Souberbielle JC, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *Presse Médicale*. 1 oct 2013;42(10):1343-50.
75. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1 juin 2018;180:41-50.
76. AouraghRachid. Rachitisme carentiel commun [Internet]. 2016 mai 30 [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/AouraghRachid/rachitisme-carentiel-commun>
77. Zhao H, Wei X, Yang X. A novel update on vitamin D in recurrent pregnancy loss. *Mol Med Rep*. mai 2021;23(5):382.
78. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 27 févr 2022;14(5):999.
79. Lian RH, Qi PA, Yuan T, Yan PJ, Qiu WW, Wei Y, et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth. *Medicine (Baltimore)*. 18 juin 2021;100(24):e26303.
80. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients*. 28 oct 2021;13(11):3854.
81. Evain-Brion D. Les deux voies de différenciation du trophoblaste humain. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juill 2001;29(7):497-502.
82. Dutra LV, Souza FIS de, Konstantyner T. EFFECTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY ON NEWBORNS AND INFANTS: AN INTEGRATIVE REVIEW. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. 2021;39:e2020087.
83. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? [Internet]. 2022 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
84. Shahidi F, Pinaffi-Langley ACC, Fuentes J, Speisky H, de Camargo AC. Vitamin E as an essential micronutrient for human health: Common, novel, and unexplored dietary sources. *Free Radic Biol Med*. 20 nov 2021;176:312-21.
85. Head B, Traber MG. Expanding role of vitamin E in protection against metabolic dysregulation: Insights gained from model systems, especially the developing nervous system of zebrafish embryos. *Free Radic Biol Med*. 20 nov 2021;176:80-91.
86. Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *Int J Lab Hematol*. juill 2021;43 Suppl 1:65-70.
87. McCarthy EK, Murray DM, Kiely ME. Iron deficiency during the first 1000 days of life: are we doing enough to protect the developing brain? *Proc Nutr Soc*. 22 sept 2021;1-11.
88. Loustau A, Besson N, Bauduer F. Traitement par fer oral de l'anémie ferriprive lors de la grossesse : état des pratiques chez les sages-femmes. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 avr 2021;49(4):246-54.
89. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1 oct 2020;223(4):516-24.

90. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. mars 2019;36(4):366-76.
91. Radhika AG, Sharma AK, Perumal V, Sinha A, Sriganesh V, Kulshreshtha V, et al. Parenteral Versus Oral Iron for Treatment of Iron Deficiency Anaemia During Pregnancy and post-partum: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol India*. févr 2019;69(1):13-24.
92. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
93. Oméga 3 6 9 essentiels pour la santé [Internet]. Amincissement Methode Laurand. 2015 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.laurand.com/2015/08/19/comprendre-les-omega-3-6-et-9/>
94. Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutrients*. 18 mai 2019;11(5):1107.
95. Hubinont C. Rôle de la DHA pendant la grossesse. *Périnatalité*. 2022;14(1):20-6.
96. Mauro AK, Rengarajan A, Albright C, Boeldt DS. Fatty acids in normal and pathological pregnancies. *Mol Cell Endocrinol*. 1 janv 2022;539:111466.
97. Firouzabadi FD, Shab-Bidar S, Jayedi A. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation, and infancy: An umbrella review of meta-analyses of randomized trials. *Pharmacol Res*. 1 mars 2022;177:106100.
98. Patel A, Desai SS, Mane VK, Enman J, Rova U, Christakopoulos P, et al. Futuristic food fortification with a balanced ratio of dietary ω -3/ ω -6 omega fatty acids for the prevention of lifestyle diseases. *Trends Food Sci Technol*. 1 févr 2022;120:140-53.
99. Picone O, Marszalek A, Servely JL, Chavatte-Palmer P. Influence d'une supplémentation en omégas 3 au cours de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 avr 2009;38(2):117-24.
100. Starling P, Charlton K, McMahon AT, Lucas C. Fish Intake during Pregnancy and Foetal Neurodevelopment—A Systematic Review of the Evidence. *Nutrients*. 18 mars 2015;7(3):2001-14.
101. Pillai S, Debono M. Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surg Oxf*. 1 déc 2020;38(12):763-78.
102. Anatomie et physiologie de la glande thyroïde - Secteur de soins infirmiers [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.soins-infirmiers.com/discipline/endocrinologie-diabetologie/anatomie-physiologie-de-la-glande-thyroide>
103. Patey-Pirra S, Keriél-Gascou M, Borson-Chazot F. Bénéfices et risques d'une supplémentation en iode des femmes enceintes : une revue des études observationnelles et expérimentales en régions de carence iodée légère à modérée. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 févr 2014;62(1):65-74.

104. Hormones thyroïdiennes et développement cérébral du fœtus [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://123dok.net/article/hormones-thyro%C3%AFdiennes-et-d%C3%A9veloppement-c%C3%A9r%C3%A9bral-du-f%C5%93tus.q050r89y>
105. Machamba AAL, Azevedo FM, Fracalossi KO, do C C Franceschini S. Effect of iodine supplementation in pregnancy on neurocognitive development on offspring in iodine deficiency areas: a systematic review. *Arch Endocrinol Metab.* 29 juin 2021;65(3):352-67.
106. Zhang Y, Xun P, Chen C, Lu L, Shechter M, Rosanoff A, et al. Magnesium levels in relation to rates of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of ecological, observational, and interventional studies. *Nutr Rev.* 1 juin 2020;79(2):188-99.
107. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(10):3647-57.
108. Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS Public Health.* 4 déc 2015;2(4):793-803.
109. Rylander R. Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia – A review. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 1 avr 2014;4(2):146-9.
110. Pieczyńska J, Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 1 janv 2015;29:31-8.
111. Atazadegan MA, Heidari-Beni M, Riahi R, Kelishadi R. Association of selenium, zinc and copper concentrations during pregnancy with birth weight: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 1 janv 2022;69:126903.
112. Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Association of Selenium Levels with Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 10 juin 2022;
113. Amos A, Razzaque MS. Zinc and its role in vitamin D function. *Curr Res Physiol.* 1 janv 2022;5:203-7.
114. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
115. Özgan Çelikel Ö, Doğan Ö, Aksoy N. A multilateral investigation of the effects of zinc level on pregnancy. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(5):e22398.
116. Sanusi KO, Ibrahim KG, Abubakar B, Malami I, Bello MB, Imam MU, et al. Effect of maternal zinc deficiency on offspring health: The epigenetic impact. *J Trace Elem Med Biol.* 1 mai 2021;65:126731.
117. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 14 févr 2020;12(2):491.

118. Dreisbach C, Morgan H, Cochran C, Gyamfi A, Henderson WA, Prescott S. Metabolic and Microbial Changes Associated With Diet and Obesity During Pregnancy: What Can We Learn From Animal Studies? *Front Cell Infect Microbiol*. 18 janv 2022;11:795924.
119. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(12):1710-22.
120. Bonnet JB, Grey D, Agbanglanon A, Galibert L, Rakotoarivony D, Vidal M, et al. IMC, tour de taille et transplantation rénale : contraintes, réalités et enjeux pour un centre spécialisé de l'obésité. *Revue de la littérature. Nutr Clin Métabolisme*. 1 déc 2020;34(4):281-5.
121. HAS. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 juill 2022]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours
122. L'OMS accélère les travaux sur les cibles en matière de nutrition en prenant de nouveaux engagements [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/07-12-2021-who-accelerates-work-on-nutrition-targets-with-new-commitments>
123. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. avr 2022;35(2):250-64.
124. Li X, Yu D, Wang Y, Yuan H, Ning X, Rui B, et al. The Intestinal Dysbiosis of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Its Impact on the Gut Microbiota of Their Newborns. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale*. 22 sept 2021;2021:3044534.
125. Yeo E, Brubaker PL, Sloboda DM. The intestine and the microbiota in maternal glucose homeostasis during pregnancy. *J Endocrinol*. 31 janv 2022;253(1):R1-19.
126. Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomed Pharmacother*. 1 nov 2021;143:112183.
127. Mach F, Marchandin H, Bichon F. La mycose vaginale, traiter et éviter la récurrence. *Actual Pharm*. 1 avr 2020;59(595):43-6.
128. Sasani E, Rafat Z, Ashrafi K, Salimi Y, Zandi M, Soltani S, et al. Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog*. 1 mai 2021;154:104802.
129. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. *J Mycol Médicale*. 1 juin 2010;20(2):108-15.
130. Colonna C, Steelman M. Amsel Criteria. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542319/>
131. Brabant G. [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2016;45(10):1247-60.

132. prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_syn.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_syn.pdf
133. Juliana NCA, Suiters MJM, Al-Nasiry S, Morré SA, Peters RPH, Ambrosino E. The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Front Public Health*. 10 déc 2020;8:567885.
134. Vaginose bactérienne [Internet]. Biocodex Microbiota Institute. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/vaginose-bacterienne>
135. Dibo M, Ventimiglia MS, Valeff N, Serradell M de los Á, Jensen F. An overview of the role of probiotics in pregnancy-associated pathologies with a special focus on preterm birth. *J Reprod Immunol*. 1 mars 2022;150:103493.
136. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. déc 2014;48 Suppl 1:S106-112.
137. Gilbert NM, Foster LR, Cao B, Yin Y, Mysorekar IU, Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* promotes group B *Streptococcus* vaginal colonization, enabling ascending uteroplacental infection in pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol*. 1 mai 2021;224(5):530.e1-530.e17.
138. Huang J, Zheng L, Su Y, Wang F, Kong H, Chang Y, et al. Effects of group B streptococcus infection on vaginal micro-ecology and pregnancy outcomes of pregnant women in late pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 déc 2021;267:274-9.
139. femmes_enceintes_recos.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
140. Bayih WA, Ayalew MY, Chanie ES, Abate BB, Alemayehu SA, Belay DM, et al. The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 6 févr 2021;7(2):e06121.
141. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 13 avr 2018;18(1):99.
142. Xiong Z, Zhou L, Chen Y, Wang J, Zhao L, Li M, et al. Prevalence of eczema between cesarean-born and vaginal-born infants within 1 year of age: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. juin 2022;181(6):2237-47.
143. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med*. juin 2014;179(6):580-92.
144. Peelen MJCS, Luef BM, Lamont RF, de Milliano I, Jensen JS, Limpens J, et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta*. 1 avr 2019;79:30-9.

145. Basavaprabhu HN, Sonu KS, Prabha R. Mechanistic insights into the action of probiotics against bacterial vaginosis and its mediated preterm birth: An overview. *Microb Pathog.* 1 avr 2020;141:104029.
146. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* août 2020;159(2):467-80.
147. Rousseau Y. Allergies alimentaires et probiotiques. *Actual Pharm.* 1 mars 2022;61(614):41-4.
148. Sabouraud-Leclerc D, Bradatan E, Moraly T, Payot F, Broué Chabbert A, Pontcharraud R, et al. Prévention primaire de l'allergie alimentaire du jeune enfant, actualités et propositions. *Rev Fr Allergol* [Internet]. 9 févr 2022 [cité 29 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032022000161>
149. Tan W, Zhou Z, Li W, Lu H, Qiu Z. Lactobacillus rhamnosus GG for Cow's Milk Allergy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 22 oct 2021;9:727127.
150. Shirazinia R, Golabchifar AA, Fazeli MR. Efficacy of probiotics for managing infantile colic due to their anti-inflammatory properties: a meta-analysis and systematic review. *Clin Exp Pediatr.* déc 2021;64(12):642-51.
151. dos Reis Buzzo Zermiani AP, de Paula Soares ALPP, da Silva Guedes de Moura BL, Miguel ERA, Lopes LDG, de Carvalho Scharf Santana N, et al. Evidence of Lactobacillus reuteri to reduce colic in breastfed babies: Systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 1 déc 2021;63:102781.
152. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *The Lancet.* 5 mai 2018;391(10132):1830-41.
153. ANSES. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. 2021 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
154. Jouanne M, Oddoux S, Noël A, Voisin-Chiret AS. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. *Nutrients.* 21 févr 2021;13(2):692.

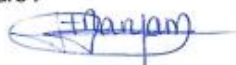
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Maryam MARICHATOU

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21405737

N° Thèse :67.....

Nom et Prénom : Maryam MARICHATOU

Sujet : PROBIOTIQUES ET VITAMINES : INTERET ET IMPACT LORS DE LA GROSSESSE
.....
.....

Tours, le : 07/10/2022

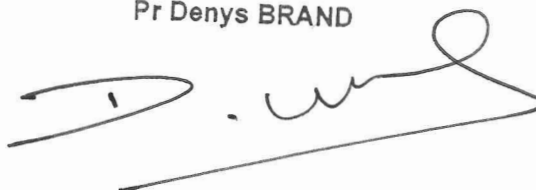
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRENOM de l'étudiant : MARICHATOU Maryam	N° : 67
TITRE DE LA THESE	
Probiotiques et vitamines : intérêt et impact lors de la grossesse	
RESUME DE LA THESE	
<p>Au cours de la grossesse, les besoins de la mère augmentent du fait du développement du fœtus. Des modifications physiques et physiologiques (système immunitaire, endocrinien, métabolique) sont observées. Pour le développement du fœtus dans les meilleures conditions, il est nécessaire que la mère ait une alimentation équilibrée et un mode de vie sain.</p> <p>Les apports maternels peuvent être insuffisants et causer des carences en vitamines et minéraux. Ces carences peuvent entraîner des complications obstétricales et /ou des pathologies chroniques chez la progéniture de la naissance jusqu'à l'âge adulte.</p> <p>Le microbiote intestinal maternel dépendant entre autres de l'alimentation, influence celui du futur nourrisson. Le déséquilibre de ce microbiote maternel semble aussi favoriser le développement des pathologies chroniques chez la progéniture.</p> <p>Dans le but de préserver l'évolution normale de la grossesse et prévenir ou réduire les risques de maladies chroniques chez la progéniture, contrôler et éventuellement supplémenter dans certaines conditions la femme enceinte en certains micronutriments et probiotiques peut être nécessaire.</p> <p>Après avoir défini l'importance du microbiote et des vitamines au cours de la grossesse ainsi que les risques associés à une carence et/ou une dysbiose sur la mère et sur l'issue de la grossesse, l'intérêt de la supplémentation de certains vitamines et minéraux selon le stade de la grossesse est discuté. Cette démarche est aussi réalisée concernant l'avantage de la supplémentation en probiotiques de la femme enceinte présentant une dysbiose intestinale.</p> <p>En effet, au travers d'échanges avec la femme enceinte sur son alimentation, ses possibles traitements et son mode de vie, le pharmacien d'officine devra conseiller des compléments alimentaires et des conseils en nutrition à la femme enceinte. Le pharmacien d'officine, par son accessibilité se voit en première ligne dans le conseil, la prévention des carences et l'accompagnement de la femme enceinte et ce, dès le moment du désir de grossesse.</p>	
MOTS CLES SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUES PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
Probiotiques – Vitamines – Minéraux – Grossesse – Microbiote – Dysbiose – Carence – Supplémentation – Pharmacien d'officine	
<u>JURY :</u>	
<p>PRESIDENT : Mme MAVEL Sylvie, enseignant chercheur, maitre de conférence, faculté de pharmacie – Tours</p> <p>MEMBRES :</p> <p>M AMARTI Hicham, pharmacien d'officine – Orléans</p> <p>M ROUSSELET Jérôme, pharmacien d'officine – Orléans</p> <p>Mme CABO BELLAHSENE Mélissa, pharmacien d'officine – Amboise</p>	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 06 octobre 2022 à la faculté de pharmacie de Tours	