

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

**CARENCE EN VITAMINE D ET RISQUE DE PRÉ-ÉCLAMPSIE :  
EXISTE-T-IL UN LIEN ?**

DIPLOME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU  
PAR

DINKEL LYDIE

Née le 10 décembre 1990

Directeur de mémoire : Dr Brigitte VIVILLE

## REMERCIEMENTS

Au Dr Viville pour son implication dans ce travail,

À Mme Basso pour son attention, son suivi et ses nombreuses relectures,

À mes parents pour leur soutien sans faille depuis toujours et à ma sœur Céline pour son écoute et sa présence constante,

À ma famille formidable,

À ma promotion pour ces quatre belles années à vos côtés,

À Marion, Eloïse, Cécile et Julie qui ont été mes modèles,

À Jeff pour avoir cru en moi et m'avoir persuadée d'en faire autant.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	3
<b>I. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	10
1. MÉTHODES.....	10
2. ARTICLES SÉLECTIONNÉS.....	11
<b>II. RÉSULTATS</b> .....	13
1. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia.....	13
1.1 Présentation et objectifs de l'étude.....	13
1.2 Méthodes.....	13
1.3 Résultats.....	16
1.4 Discussion et conclusion des auteurs.....	18
1.5 Critique de l'article.....	18
2. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia.....	21
2.1 Présentation et objectifs de l'étude.....	21
2.2 Méthodes.....	21
2.3 Résultats.....	23
2.4 Discussion et conclusion des auteurs.....	25
2.5 Critique de l'article.....	25
3. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia.....	28
3.1 Présentation et objectifs de l'étude.....	28
3.2 Méthodes.....	28
3.3 Résultats.....	30
3.4 Discussion et conclusion des auteurs.....	32
3.5 Critique de l'article.....	33

4. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group of high risk of preeclampsia.....	36
4.1 Présentation et objectifs de l'étude.....	36
4.2 Méthodes.....	36
4.3 Résultats.....	38
4.4 Discussion et conclusion des auteurs.....	40
4.5 Critique de l'article.....	40
<b>III. DISCUSSION.....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>56</b>
<b>IV. RÉFÉRENCES.....</b>	<b>58</b>
<b>V. ANNEXES</b>	
Annexe I : Grille de lecture standardisée pour la lecture critique d'article	

## INTRODUCTION

La découverte de la vitamine D est liée à une pathologie infantile : le rachitisme. C'est dans l'Antiquité que l'on découvre que cette maladie « des os mous » touche les enfants vivants dans des régions faiblement ensoleillées. Au 18<sup>ème</sup> siècle un médecin anglais, Percival remarque que l'administration d'huile de foie de morue permet de prévenir et d'améliorer l'état de santé des enfants atteints. L'effet bénéfique du soleil sur ces enfants sera mis en évidence par Trousseau, un médecin français en 1865. Il faudra attendre 1919 pour que Sir Edward Mellanby et Mc Collum, des chercheurs anglais, isolent la vitamine D à partir de l'huile de poissons gras. Enfin, en 1932 sa structure exacte est identifiée par le chimiste Windaus. Ce dernier découvre que la vitamine D est produite à partir de précurseurs s'activant à l'exposition de la peau aux rayons Ultra-Violets (UVB). En 1952, Woodward un chimiste américain réussit le premier à synthétiser la vitamine D, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965. Plus tard, en 1968, est découverte la forme active de la vitamine D produite par le foie et appelée 25-hydroxyvitamine D (25 OH D), qui est considérée comme le reflet du statut vitaminique de l'individu (1).

La vitamine D est une pré-hormone essentielle à l'être humain. Elle se présente sous différentes formes : la vitamine D<sub>2</sub> (ou ergocalciférol) et la vitamine D<sub>3</sub> (ou cholecalciférol).

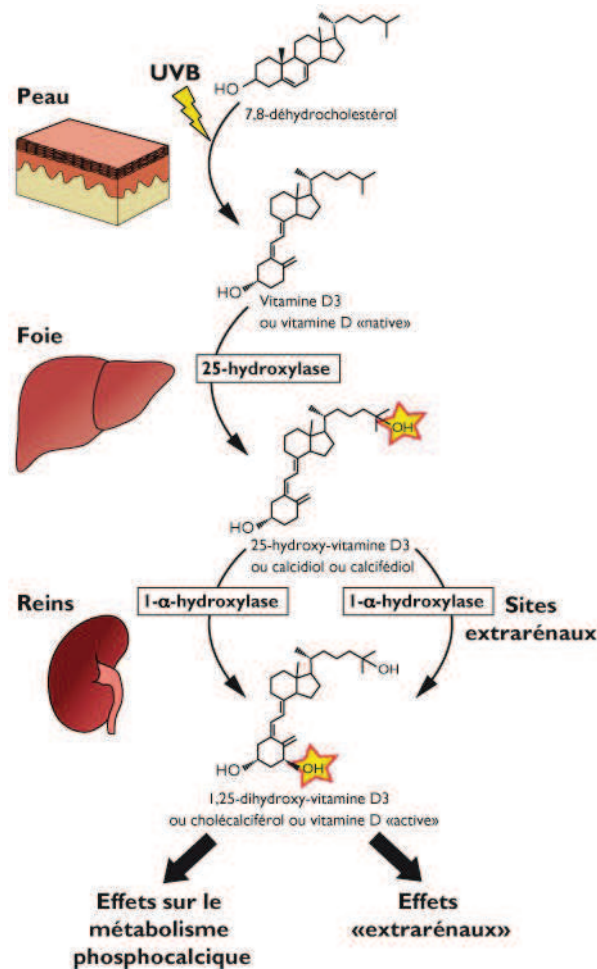
La vitamine D<sub>2</sub> se trouve dans les plantes et notamment dans l'ergot de seigle.

La vitamine D<sub>3</sub> est présente dans quelques rares sources alimentaires telles que les poissons gras marins comme le saumon, le hareng, les anchois mais aussi l'huile de foie de morue, le lait écrémé stérilisé Upérisation Haute Température (UHT), les champignons Shitake séchés au soleil, les jaunes d'œufs. La principale source de vitamine D<sub>3</sub> est pourtant endogène ; c'est l'exposition au soleil. En effet, la peau est capable de synthétiser de la vitamine D<sub>3</sub> grâce aux rayonnements UVB qui convertissent le 7-dehydrocholestérol en pré-vitamine D<sub>3</sub> qui est alors rapidement transformée en vitamine D<sub>3</sub>.

S'en suit un métabolisme commun des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> débutant dans le foie où a lieu une hydroxylation les transformant en 25 OH D (Figure 1). La 25 OH D

est alors transportée jusqu'au rein où se produit une autre hydroxylation. Nous obtenons alors du calcitriol (ou 1,25 OH<sub>2</sub> D). Cette hydroxylation est activée par les hormones parathyroïdiennes (telle que la parathormone), l'hypophosphorémie et la diminution des apports calciques. Elle est inhibée par le facteur de croissance fibroblastique (FGF23), l'augmentation des apports calciques, l'hyperphosphorémie et le calcitriol lui-même.

Ce dernier va alors passer dans le sang et les tissus cibles pour se fixer au récepteur de la vitamine D (VDR) et jouer alors son rôle premier.



Source : Métabolisme de la vitamine D. Thomas Hernandez. Rev Med Suisse 2012;8:2140-5.

Figure 1 : Métabolisme de la vitamine D

Le terme « vitamine » se définit comme un produit vital que l'organisme ne peut produire lui-même. Or l'exposition au soleil représente 80% des apports en

vitamine D chez l'être humain, l'alimentation seulement 10 à 20%. Nous comprenons par là que c'est le corps lui-même qui produit son stock en vitamine D. Il est donc clair que ce terme n'est pas approprié pour la vitamine D (1-4).

Les bienfaits de la vitamine D sur le corps humain sont multiples. Nous allons les résumer rapidement.

Le plus connu est son action sur les os. En effet la vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium, essentielle à la minéralisation osseuse. Ainsi une carence en vitamine D peut entraîner un rachitisme chez l'enfant, une ostéomalacie chez l'adulte, voire une ostéoporose au long terme chez les femmes ménopausées et les personnes âgées.

Il a également été démontré que la vitamine D permettrait de réduire le risque de fractures dites « non-vertébrales » chez les plus de 65 ans.

La vitamine D a également un rôle au niveau musculaire. Elle permet d'augmenter la force du muscle notamment chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Ceci dans le but de diminuer de façon notable le risque de chute, et indirectement le risque de fracture (de la hanche essentiellement) (1,3).

Deux études réalisées en 2007 et 2010 mettent en évidence une action de la vitamine D sur le système immunitaire. La première décrit une « réduction des infections grippales chez les femmes noires américaines ayant reçu 2000 UI/jour de vitamine D par rapport à un groupe placebo. ». La seconde montre qu'une « supplémentation de 1200 UI/jour de vitamine D versus placebo chez des enfants japonais pendant 3 mois réduit de 42% l'incidence de la grippe saisonnière, et de 83% les crises d'asthme. » (2).

Cette action sur le système immunitaire se ferait par le biais d'une stimulation des macrophages et des cellules dendritiques.

La vitamine D joue aussi un rôle dans la prévention de certaines pathologies comme l'hypertension (par répression du gène de la rénine), l'athérosclérose, le diabète de type 2 (par diminution de la résistance à l'insuline et par augmentation de l'insulinosécrétion), les maladies auto-immunes, les atteintes rénales chroniques, les atteintes neurologiques telles que la sclérose en plaques, ou encore le retard d'apparition de certains cancers comme le cancer du colon, du pancréas, des

poumons (1).

L'insuffisance et la carence en vitamine D sont complexes à évaluer. Avant de parler de chiffres nous devons tout d'abord nous pencher sur la définition même. Il n'existe pas de consensus international qui définisse le seuil en dessous duquel on parle d'insuffisance et de carence en vitamine D. Pour calculer le taux d'un individu on se réfère au taux plasmatique de 25 OH D. En France, l'Académie Nationale de Médecine définit depuis juin 2012 que l'insuffisance en vitamine D correspond à un taux de 25 OH D  $\leq$  30 ng/ml (ou 75 nmol/L) et la carence en vitamine D à un taux de 25 OH D  $\leq$  10 ng/ml (ou 25nmol/L). Dans les pays anglophones, le consensus établi par la majorité des experts en 2007 estime qu'il y a une insuffisance en vitamine D quand le taux de 25 OH D est compris entre 21 et 29 ng/ml (ou 52 et 72 nmol/L) et qu'il y a carence en vitamine D quand le taux de 25 OH D  $\leq$  20 ng/ml (ou 50nmol/L) (1,3).

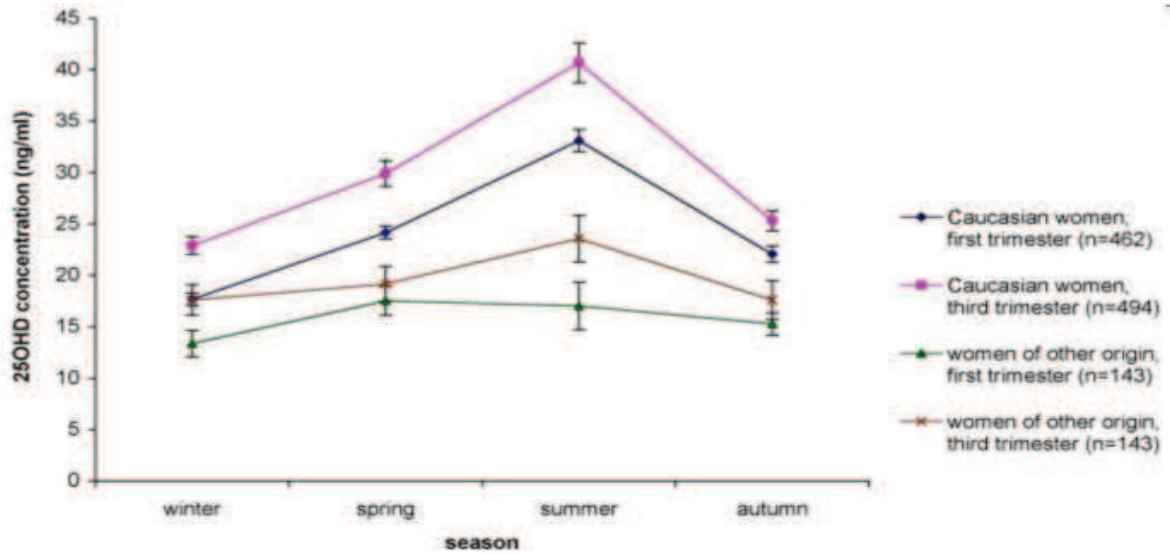
En utilisant ces valeurs nous pouvons estimer à un milliard le nombre de personnes ayant une insuffisance ou une carence en vitamine D dans le monde entier. « Selon plusieurs études, 40% des femmes et des hommes vivants aux États-Unis et en Europe sont carencés en vitamine D » (3).

Il existe bien sûr des disparités entre les différentes régions du globe : les études prouvent que les régions les moins ensoleillées sont les plus touchées par la déficience et la carence en vitamine D. De plus il y a des variations inter-saisonnières, avec un taux plasmatique de 25 OH D sensiblement plus élevé pendant les saisons à fort ensoleillement (Figure 2) : au printemps et en été en Europe par exemple.

Il existe aussi des disparités interindividuelles. Certaines personnes sont en effet plus sujettes à développer une insuffisance ou une carence en vitamine D. Il s'agit des personnes à carnation foncée, les personnes âgées de plus de 65 ans, les enfants et les jeunes adultes, les diabétiques, les obèses, les patients souffrant de maladies chroniques et les femmes enceintes (Figure 2) (2).

L'insuffisance et la carence en vitamine D représentent donc un problème de santé publique à l'échelle mondiale.





Source : National survey on vitamin D status among pregnant women in Belgium, 2010–2011. doi:10.1371/journal.pone.0043868.g002.

Figure 2 : Évolution du taux de 25 OH D en fonction de la saison et de l'origine d'une population de 1300 femmes enceintes en Belgique

La grossesse est une période particulière de la vie : le corps de la femme est le siège de modifications physiologiques dans le but d'assurer le développement optimal de l'embryon puis du fœtus jusqu'à la naissance.

Selon certaines études, il n'existerait pas de différence notable du taux de 25 OH D entre la femme enceinte en début de grossesse et la femme en âge de procréer. Par contre, il y a une augmentation progressive au cours de la grossesse de la concentration de la 1,25 OH<sub>2</sub> D (forme active de la vitamine D) ainsi qu'une augmentation progressive du calcitriol (de 50 à 150%), ceci grâce à la synthèse rénale et placentaire. Cette augmentation significative a pour but de permettre la croissance et le développement fœtal et assure une homéostasie calcique.

Au troisième trimestre de la grossesse, le placenta et le rein ne produisent plus de calcitriol en quantité suffisante et les taux plasmatiques maternel et fœtal de 25 OH D chutent.

Les effets de l'insuffisance en vitamine D peuvent avoir des conséquences graves telles que l'hypocalcémie et l'hypoparathyroïdisme secondaire mais peuvent également avoir une influence sur l'évolution de la grossesse. En effet des études montrent que la carence en vitamine D diminuerait la sensibilité à l'insuline, et aurait

donc une répercussion sur le développement d'un diabète gestationnel, aurait une influence sur le poids fœtal, augmenterait l'incidence de la prématurité, et de l'hypertension. Ce dernier élément nous oriente vers une complication fréquente de la grossesse : la pré-éclampsie (5).

« En France, la pré-éclampsie (PE) survient dans 0,5 à 7% des grossesses en fonction des facteurs de risques présentés par la patiente et de sa parité. On estime qu'elle est responsable dans le monde de 50 000 à 70 000 morts maternelles et de 50 000 crises d'éclampsie par an.» (5).

Par définition, la pré-éclampsie se caractérise par 2 éléments essentiels : une tension artérielle supérieure ou égale à 140 mm Hg en systolique et 90 mm Hg en diastolique, apparaissant pour la première fois après 20 semaines d'aménorrhées et une protéinurie se caractérisant par une protéinurie de 24h supérieure à 0,3g. À ceci s'ajoutent souvent des signes fonctionnels d'hypertension comme des céphalées, des acouphènes, des vertiges, des troubles visuels. Les signes de gravité sont les œdèmes des membres inférieurs, l'oligurie, la thrombopénie, l'anémie, les vomissements et la douleur en barre épigastrique (6).

La physiopathologie de la pré-éclampsie reste encore inconnue à ce jour mais des études diverses tendent à démontrer qu'elle se caractérise par deux stades :

- Le premier stade débute par une anomalie du développement du placenta en début de grossesse se traduisant par une diminution de la perfusion placentaire. En effet, pour la grossesse normale, une invasion trophoblastique de l'utérus a lieu en direction des artères spiralées utérines. Cette invasion va progressivement remplacer les cellules endothéliales des vaisseaux par du trophoblaste. Les vaisseaux vont alors perdre de leur tonicité et de leur capacité de vasoconstriction.

Dans le cas de la pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique est altérée et des cellules endothéliales persistent de telle sorte que les vaisseaux conservent leur qualité vasoconstrictrice, ont donc un calibre plus petit et sont à l'origine de la diminution de la perfusion placentaire.

- Le second stade débute par la libération induite par la dysfonction placentaire dans la circulation maternelle de différents facteurs induisant une dégradation

des cellules endothéliales. Ces facteurs sont des cytokines comme les interleukines 1, 6 et 10, des enzymes, des facteurs de croissance tels que le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), le PlGF (Placental Insulin-like Growth Factor) et l'endogline soluble. Ces facteurs et en particulier le VEGF et l'endogline soluble sont à l'origine de la dégradation endothéliale et de la néphropathie glomérulaire propres à la physiopathologie de la pré-éclampsie (7).

Le champ d'action de la vitamine D est donc très large et son implication dans l'homéostasie de la grossesse est démontrée. Inversement, l'insuffisance et la carence en vitamine D favorisent le développement de certaines pathologies pouvant survenir pendant la grossesse. Il est supposé ici que la pré-éclampsie en fasse partie. Paradoxalement, ces données restent peu connues des médecins et des sages-femmes qui sont pourtant directement impliqués dans le dépistage et la prévention de cette carence chez la femme enceinte.

C'est pour toutes ces raisons qu'il nous a paru judicieux de mener une réflexion sur la carence en vitamine D chez la femme enceinte.

Le but de notre travail va être de rechercher s'il existe un lien direct entre la carence en vitamine D et le risque de développer une pré-éclampsie pendant la grossesse. Notre hypothèse est qu'une augmentation du risque de pré-éclampsie est possible quand la concentration maternelle en vitamine D est diminuée.

Nous débuterons notre travail par un descriptif des méthodes employées pour l'élaboration de ce mémoire, suivi d'une étude et d'une analyse d'articles sélectionnés selon nos critères. Nous discuterons ensuite nos articles entre eux pour finalement les confronter à d'autres données de la littérature et nous conclurons notre mémoire par une réflexion sur l'intérêt et le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse, dans le cadre de notre sujet.

# I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1. MÉTHODES

Notre mémoire a été réalisé à partir d'une lecture critique d'articles issus d'une revue de la littérature. Pour cela nous avons interrogé les bases de données suivantes : MEDLINE sur le serveur Pubmed, SUDOC, Science Direct et Cochrane Library. Les mots clés que nous avons utilisés sont les suivants :

- vitamin D
- vitamin D deficiency
- vitamin D insufficiency
- pregnancy
- preeclampsia
- risk of preeclampsia

La recherche des articles s'est étendue de mai à décembre 2013.

Au total nous avons ainsi obtenu 13 articles. Pour affiner notre recherche, nous avons sélectionné les études selon les critères suivants : l'année de publication, « l'impact factor » des revues dans lesquelles ils étaient publiés, la méthodologie de l'article (structure IMRED respectée), la pertinence des études avec notre sujet, le pays de réalisation de l'étude, la langue utilisée (anglais ou français). Certains articles traitaient de la carence en vitamine D et de la pré-éclampsie associés à d'autres facteurs tels que la notion de poids fœtal, pouvant ainsi apporter des biais à notre étude. Nous avons donc décidé de ne pas les prendre en compte dans nos résultats.

Nous avons également prêté attention à la population sélectionnée pour les études : si l'échantillon était suffisamment important, s'il était représentatif de la population en général.

Ainsi 4 articles répondant à nos critères ont été sélectionnés après une lecture consciencieuse. L'analyse de ces articles repose sur une grille de lecture critique d'article médical actuellement en ligne sur le site de la faculté de médecine de Strasbourg (Annexe 1).

Notre discussion a principalement été élaborée à partir des articles sélectionnés lors de notre revue de la littérature, ainsi que d'autres références bibliographiques portant sur le sujet. Ainsi notre travail s'est concentré dans un premier temps sur une critique des résultats obtenus dans nos articles, et dans un deuxième temps sur les solutions envisagées pour éviter l'augmentation du risque de pré-éclampsie par le biais de la supplémentation en vitamine D.

## 2. ARTICLES SÉLECTIONNÉS

2.1 Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Métab* 2007;92:3517-22.

Il s'agit d'une étude cas-témoins cherchant à évaluer l'effet de la concentration maternelle en 25-hydroxyvitamine D (25 OH D) en début de grossesse sur le risque de pré-éclampsie, ce sur une population constituée de 275 femmes enceintes.

2.2 Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105-9.

Cette étude cas-témoins portant sur une population de 255 femmes tente de mettre en évidence un lien entre la carence en vitamine D en milieu de grossesse et le développement d'une pré-éclampsie sévère.

2.3 Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012;119:832-9.

L'objectif de cette étude prospective de cohorte est d'étudier les taux de vitamine D à différents âges gestationnels et leur impact sur le risque de pré-éclampsie. 697 femmes ont été recrutées pour cette étude.

2.4 Shand A, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis S, Green T. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for

preeclampsia. BJOG 2010;117:1593-8.

Il s'agit d'une étude prospective et longitudinale de cohorte réalisée sur 221 femmes enceintes. Leur objectif est de déterminer si dans un groupe à haut risque de pré-éclampsie, la concentration en 25 OH D est associée à un risque de pré-éclampsie ou non.

Ces 4 études ont été réalisées à partir de prélèvements sanguins chez des sujets ayant donné leur consentement par écrit, ce afin de respecter les règles d'éthique.

## II. RÉSULTATS

### 1. MATERNAL VITAMIN D DEFICIENCY INCREASES THE RISK OF PREECLAMPSIA

#### 1.1 Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée au Magee-Womens Hospital de Pittsburgh en Pennsylvanie en 2006. Elle a deux objectifs, dans un premier temps d'évaluer les effets de la concentration maternelle de 25 OH D en début de grossesse sur le risque de pré-éclampsie puis dans un deuxième temps, d'étudier le taux de vitamine D chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques. Dans le cadre de notre travail, nous nous intéresserons particulièrement aux résultats concernant le risque de pré-éclampsie et le taux maternel de 25 OH D.

Le critère de jugement principal sélectionné par les auteurs est la pré-éclampsie. Le facteur étudié est la concentration maternelle et fœtale en 25 OH D.

#### 1.2 Patients et Méthodes

##### 1.2.1 Collecte de données

L'équipe s'est servie d'une étude réalisée au Magee-Womens Hospital de Pittsburgh en Pennsylvanie ayant pour but d'examiner les facteurs de risque prédisposant les femmes à développer une pré-éclampsie pendant la grossesse : Pregnancy Exposures and Preeclampsia Prevention Study (PEPPS) (8). L'échantillon de population incluait des femmes de 14 à 44 ans, enceintes de singletons, à moins de 16 semaines d'aménorrhées (SA) et suivies au Magee-Womens Hospital ou dans des cliniques privées affiliées entre 1997 et 2001. Le taux de réponse était de 72%. Après avoir donné des informations claires et recueilli des consentements écrits, des questionnaires avaient été distribués afin d'obtenir des

renseignements sur les antécédents médicaux, le mode de vie et les conditions socio-démographiques.

Au total 2211 femmes avaient été recrutées. Pour l'étude de Lisa Bodnar, les femmes nullipares et sans antécédents médicaux (tels que le diabète pré-existant ou l'hypertension chronique) ont été sélectionnées, ceci afin d'éviter d'avoir dans leur échantillon des femmes plus à même de développer une pré-éclampsie que d'autres. Ainsi 1198 femmes ont finalement été retenues.

Sur cet échantillon, 59 femmes ont développé une pré-éclampsie (soit une incidence de 4,9%), mais seulement 55 ont été retenues pour l'étude ; les 4 autres n'ayant pas réalisé de prélèvement sanguin pendant leur grossesse. Après randomisation de la population restante, l'équipe a sélectionné 220 femmes n'ayant pas développé de pré-éclampsie afin de servir de groupe contrôle. L'échantillon final était alors constitué de 275 femmes au total.

Les échantillons de sang maternel ont été prélevés lors des contrôles standards effectués pendant la grossesse.

Trois prélèvements sanguins ont été sélectionnés pour cette étude : un à moins de 22 SA, un juste avant la naissance, et un prélèvement au cordon ombilical. Le terme de 22 SA a été choisi car c'est en moyenne à cette période que débute l'apparition de signes cliniques de complications telles que l'hypertension, la protéinurie,... . Dans le cas où plusieurs prélèvements avaient été faits avant 22 SA, un générateur a sélectionné de façon randomisée un seul échantillon de sang.

### 1.2.2 Quantification de la 25 OH D

Les échantillons de sang maternel et de sang du cordon ont été stockés de 1997-2001 à 2006 à  $-80^{\circ}\text{C}$ . La quantification de la 25 OH D (qui comprend la 25 OH  $\text{D}_2$  et la 25 OH  $\text{D}_3$ ) est réalisée grâce à une technique immuno-enzymatique dite ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ensuite comparée à une technique de chromatographie HPLC (High Performance Liquid Chromatography). Le test d'ELISA détecte la 25 OH D dans des valeurs comprises entre 5 et 300 nmol/L.



### 1.2.3 Définitions

Comme il n'y a pas de définition universelle de la carence en vitamine D, l'équipe s'est basée sur les travaux de Holick qui la définissent à un seuil de 25 OH D < 50 nmol/L (soit 20 ng/ml). (3)

La pré-éclampsie a été définie par une hypertension associée à une protéinurie. Cette hypertension se caractérise par une pression systolique supérieure à 140 mm Hg et/ou une pression diastolique supérieure à 90 mm Hg. Elle apparaît la première fois à plus de 20 SA. La protéinurie se diagnostique par une protéinurie des 24h supérieure à 0,3g et l'apparition de deux croix à la bandelette urinaire.

### 1.2.4 Facteurs de confusion potentiels

Différents facteurs de confusion ont été répertoriés :

- l'appartenance à un groupe ethnique (non-hispanique blanc ou non-hispanique noir),
- la saison de prélèvement des échantillons (hiver : de décembre à février, printemps : de mars à mai, été : de juin à août),
- l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, basé sur le calcul fait lors de la première consultation, ou d'après le témoignage de la mère,
- la gestité (1, 2, 3 grossesses antérieures ou plus) basée sur le témoignage des patientes,
- le statut marital,
- l'éducation maternelle (moins de 12 ans, 12 ans ou supérieur à 12 ans),
- la consommation de tabac,
- la consommation prénatale de suppléments multi-vitaminiques ou de vitamines prises une fois par semaine pendant au moins trois mois avant et après la conception,
- le temps passé à regarder la télévision dans l'année (de 0 à 10h, de 11 à 20h, de 21 à 30h, ou plus de 30h/semaine),
- le temps consacré à une activité sportive dans l'année (faible, moyen, haut),
- la consommation de calcium pendant la grossesse, non mesurée dans cette

étude.

### 1.2.5 Analyse statistique

Pour cette étude, différentes méthodes ont été utilisées pour assurer la fiabilité des résultats. Il s'agit du test d'ajustement de Pearson  $\chi^2$ , du coefficient de Spearman ainsi que d'autres modèles de régression linéaire multivariable.

### 1.3 Résultats

Il ressort de cette étude que la concentration maternelle en 25 OH D en début de grossesse (moins de 22 semaines d'aménorrhées) est plus basse de 15% chez les femmes ayant développé une pré-éclampsie que le groupe contrôle (Tableau I). De plus une concentration en 25 OH D < 37,5 nmol/L a été associée à une multiplication par 5 du risque de pré-éclampsie (odds ratio = 5,0 dans un intervalle de confiance (IC) à 95% entre 1,7 et 14,1). Ce résultat n'a été que très peu atténué après ajustement du facteur de confusion principal à savoir : la consommation de calcium.

Tableau I : Association entre statut maternel de vitamine D à < 22 SA et le diagnostic de pré-éclampsie.

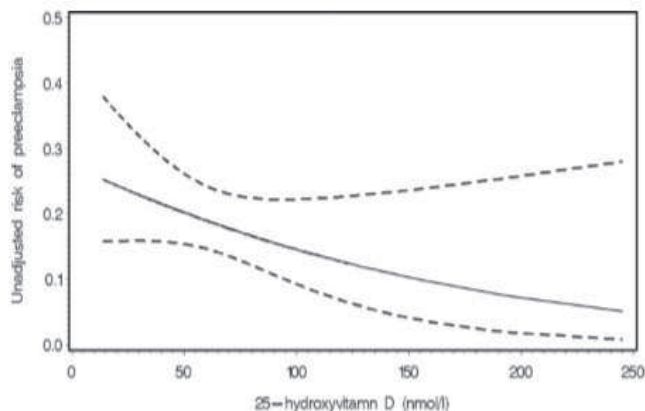
	Groupe contrôle (n=216)	Groupe pré-éclampsique (n=49)	valeur P
Concentration maternelle ajustée* de 25 OH D à <22 SA (en nmol/L) IC 95%	53,1 (47,1 – 59,9)	45,4 (38,6 – 53,4)	0,01
Concentration en vitamine D (%)			
25 OH D < 37,5 nmol/L	15,7	28,6	0,08
25 OH D 37,5 - 75 nmol/L	50	46,9	
25 OH D > 75 nmol/L	34,3	24,5	

\* Ajustement selon l'ethnicité, l'IMC, l'éducation, la saison de prélèvement, l'âge gestationnel

Il existe une forte relation, inversement proportionnelle entre le taux de 25 OH

D à moins de 22 SA et le risque de pré-éclampsie : on parle alors de dose-réponse. (Figure 3) La valeur de  $p = 0,02$  est statistiquement significative. Après ajustement des facteurs confondants tels que l'ethnicité, la saison du prélèvement, l'âge gestationnel, l'éducation, l'IMC, il ressort qu'une concentration en 25 OH D < 50 nmol/L augmente de plus de deux fois le risque de pré-éclampsie (odds ratio = 2,4 pour IC 95% 1,1-5,4).

Relation dose-réponse entre la concentration maternelle en 25 OH D à < 22 SA et le risque de pré-éclampsie défini selon un modèle de régression logistique. La ligne noire représente l'estimation ponctuelle et les 2 lignes pointillées l'intervalle de confiance (95%)



**Figure 3** : Dose-réponse entre la concentration de 25 OH D à moins de 22 SA et le risque de pré-éclampsie, créée à partir d'un modèle de régression logistique.

À la naissance, les résultats montrent également une diminution de 15% du taux maternel de 25 OH D chez la femme pré-éclampsique par rapport au groupe contrôle. La valeur du  $p$  est estimée inférieure à 0,05. De plus, les taux retrouvés à la naissance sont fortement corrélés à ceux prélevés au sang du cordon ombilical,  $p$  étant inférieur à 0,0001. Ainsi les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques ont une concentration en vitamine D inférieure à celle des nouveau-nés de mères n'ayant pas développé de pré-éclampsie pendant la grossesse. En effet, deux fois plus de nouveau-nés du groupe pré-éclampsique ont une concentration en 25 OH D inférieure à 37,5 nmol/L par rapport aux nouveau-nés du groupe contrôle, ce même après ajustement des facteurs confondants. Ce résultat était attendu par les auteurs car il est établi que le fœtus est entièrement dépendant des réserves en vitamine D de sa mère. Si elle est carencée, son enfant l'est également.

Enfin, dans cette étude, les cas de pré-éclampsie ont été plus fréquents chez les femmes non-hispaniques blanches, mariées, avec un niveau d'éducation élevé,

non fumeuses et en surpoids.

#### 1.4 Discussion et conclusion des auteurs

Les résultats de cette étude semblent s'orienter vers l'existence d'une relation dose-réponse entre le taux de vitamine D et le risque de pré-éclampsie. En effet, la carence en vitamine D à moins de 22 SA serait un fort facteur de risque de pré-éclampsie. Même si ces conclusions sont retrouvées dans d'autres travaux de faible ampleur, davantage d'études devraient être réalisées pour confirmer ces résultats. Pour aller plus loin, une étude devrait être faite dans le but d'explorer les effets d'une supplémentation en vitamine D en début de grossesse et sa répercussion sur le risque de pré-éclampsie.

#### 1.5 Critique de l'article

Cette étude a été publiée le 29 mai 2007 dans le « Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism », d'impact factor 6,5 en 2010, ce qui le place au 9<sup>ème</sup> rang des revues portant sur l'endocrinologie et le métabolisme. Le titre est court et informe bien le lecteur des résultats de l'étude. En revanche, il est dommage que le type d'étude mise en place n'y soit pas précisé. L'abstract est clair et les auteurs suivent le schéma IMRED (Introduction, Matériel et méthodes, Résultats Et Discussion). Les objectifs sont clairement énoncés et les hypothèses ont été formulées avant le début de l'étude.

Les six auteurs ont déjà publiés des recherches sur l'incidence de l'ethnicité et des variations saisonnières sur le taux de vitamine D. Michael F. Holick, un éminent professeur en médecine, physiologie et biophysique de l'Université de Boston a publié plus de 400 articles portant sur la physiologie, le métabolisme et la physiopathologie de la vitamine D.

Il s'agit d'une étude de causalité cas-témoins qui a permis de mettre en évidence une relation dose-réponse entre le taux maternel de vitamine D et le risque

de pré-éclampsie. Elle a l'avantage de présenter un design prospectif, ce qui est peu commun pour une étude cas-témoins et apporte donc une puissance à ce travail. Les études cas-témoins ont un niveau de preuve relativement faible (niveau 3) et sont de grade C.

Le facteur étudié est clairement défini. Il s'agit de la concentration maternelle de la 25 OH D à moins de 22 semaines d'aménorrhées. Sa mesure s'est effectuée de façon similaire chez tous les sujets sur un simple échantillon de sang. Le prélèvement est réalisé dans le cadre des examens de routine pendant la grossesse et a l'avantage d'avoir été fait avant l'apparition de tout signe clinique évoquant une pré-éclampsie.

Le critère de jugement principal est la pré-éclampsie. Les diagnostics de pré-éclampsie ont été validés par la suite par un jury d'experts cliniciens après réévaluation des dossiers médicaux.

Les critères d'inclusion de l'étude PEPDS sont bien définis. Dans un effort pour éviter d'éventuels biais de sélection, d'autres critères choisis par l'équipe de Bodnar ont été ajoutés.

Les critères d'exclusion ne sont pas cités comme tels mais nous comprenons qu'ils concernent principalement les problèmes liés à la mesure de la 25 OH D.

Un biais peut être évoqué par le fait que la population dite « non-hispanique noire » est très peu représentée (n=12).

Les facteurs de confusion de cette étude sont clairement définis et ont été contrôlés par régression linéaire multivariable permettant un ajustement des résultats. Les auteurs ont considéré que ces facteurs n'influençaient pas de façon significative les conclusions de l'étude et ont décidé de les inclure dans leur modèle.

Un potentiel facteur de confusion n'a pas été pris en compte, il s'agit de la consommation de calcium. Afin de limiter l'impact de ce biais de confusion, les

auteurs ont fait appel à des techniques récentes et sophistiquées, élaborées par des méthodologistes.

L'étude ne précise pas à quelle période de l'année les prélèvements sanguins ont été faits, bien que cet élément ait été pris en compte dans leur étude. Ainsi, si une prédominance d'échantillon a été prélevée en hiver il est possible que la valeur moyenne de 25 OH D soit plus basse que s'ils avaient été faits en été.

Les tests statistiques sont appropriés et le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué. Le risque relatif a été déterminé avec un intervalle de confiance de 95%.

Les conclusions des auteurs répondent aux objectifs de départ. Cette étude cas-témoins a des avantages méthodologiques et possède des moyens efficaces de lutte contre les biais. La pertinence de cette étude est renforcée par le fait qu'elle est la première à étudier la relation vitamine D-pré-éclampsie avant l'apparition des signes cliniques. Ces résultats sont donc pertinents pour notre travail.

## 2. A NESTED CASE-CONTROL STUDY OF MIDGESTATION VITAMIN D DEFICIENCY AND RISK OF SEVERE PREECLAMPSIA

### 2.1 Présentation et objectifs de l'étude

Cette étude américaine a été réalisée par l'équipe du docteur Arthur Baker au sein de l'hôpital universitaire de Chapel-Hill en Caroline du Nord entre janvier 2004 et novembre 2008. Leur objectif est d'étudier le taux maternel de vitamine D en milieu de grossesse afin d'établir s'il existe un lien entre une baisse de ce taux et le développement d'une pré-éclampsie sévère. En effet, ils émettent l'hypothèse que la concentration maternelle en vitamine D en milieu de grossesse est significativement plus basse chez une femme enceinte développant par la suite une pré-éclampsie sévère.

255 prélèvements sanguins ont été sélectionnés pour constituer l'échantillon.

### 2.2 Patients et méthodes

#### 2.2.1 Collecte de données

Pour constituer l'échantillon de prélèvements nécessaire à cette étude, l'équipe de Baker a utilisé une banque de prélèvements déjà constituée. En effet, ils se sont servis de prélèvements sanguins de routine réalisés pour toute grossesse entre 15 et 20 SA dans le but de dépister les marqueurs génétiques ou sériques du premier trimestre de grossesse. Ainsi, 3992 prélèvements ont été rassemblés.

Deux groupes ont été constitués selon l'évolution de la grossesse : un groupe exclusivement formé de femmes ayant développé une pré-éclampsie sévère, et un autre groupe servant de contrôle constitué de femmes n'ayant pas développé de complications et ayant accouché à terme (soit plus de 37 SA).

Les critères d'exclusion concernant les deux groupes sont les suivants :

- une grossesse multiple

- une ou des anomalies congénitales majeures chez le fœtus
- une hypertension chronique précédant la grossesse
- une pathologie rénale chez la mère
- une diabète (gestationnel ou pré-existant) chez la mère
- une thrombophilie connue
- tout autre pathologie chronique pré-existante

Sur les 3992 femmes enceintes, 51 ont développé une pré-éclampsie sévère et ne présentaient aucun critère d'exclusion. Ces cas ont été comparés au groupe contrôle de référence, constitué de façon randomisée de 204 cas. Sur les 51 cas, 44 avaient un prélèvement sanguin exploitable, et de la même manière, pour le groupe contrôle, 201 prélèvements ont été retenus.

Un certain nombre de variables a également été défini par les auteurs. Ce sont des caractéristiques démographiques et cliniques regroupant l'âge de la patiente, son ethnicité, son indice de masse corporelle (IMC), l'âge gestationnel et la saison au moment du prélèvement ainsi que le terme de l'accouchement.

### 2.2.2 Définitions

Les auteurs utilisent la définition du congrès américain de gynécologie et d'obstétrique pour définir la pré-éclampsie sévère. Deux cas de figures sont possibles :

- une pression artérielle d'au moins 160 mm Hg en systolique et/ou d'au moins 110 mm Hg en diastolique, à deux occasions et espacées d'au moins 6 heures associée à une protéinurie, se définissant par une protéinurie des 24 heures supérieure ou égale à 0,3g ou une croix de protéine à la bandelette urinaire,
- une pression artérielle d'au moins 140 mm Hg en systolique et/ou d'au moins 90 mm Hg en diastolique, à deux occasions et espacées d'au moins 6 heures associée à une protéinurie, se définissant par une protéinurie des 24 heures à au moins 5g.

À ceci peuvent s'associer des critères de gravité tels qu'un œdème pulmonaire, une



oligurie (inférieure à 500ml/24h), une élévation des transaminases associée à une douleur en barre épigastrique, une thrombocytopénie (inférieure à 100000/mm<sup>3</sup>), une persistance de syndromes cérébraux tels que des céphalées ou des troubles de la vision.

Les normes de la vitamine D choisies sont celles établies par Holick qui affirme que la valeur normale de la concentration en 25 OH D est supérieure ou égale à 75 nmol/L (3). La carence est diagnostiquée quand le taux est inférieur à 50 nmol/L. Ainsi, pour cette étude, trois rangs ont été définis : un premier où les valeurs sont supérieures ou égales à 75nmol/l, un second où les valeurs sont situées entre 74,9 et 50 nmol/L et un dernier groupe constitué de celles étant inférieures à 50 nmol/L.

### 2.2.3 Analyse statistique

Le logiciel d'analyse statistique utilisé est le Stata 10.1. Le test d'ajustement de Pearson  $X^2$ , le test de Fisher ainsi que celui de Wilcoxon-Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les résultats des deux groupes et ainsi assurer une fiabilité des résultats. La technique de Lowess a également été utilisée dans le but de réduire les influences des facteurs confondants pouvant altérer la pertinence des données obtenues.

## 2.3 Résultats

L'âge gestationnel moyen des prélèvements était de 17 semaines d'aménorrhées et la moyenne des taux maternels de 25 OH D était de 95 nmol/L.

Dans cette étude, les auteurs établissent que la moyenne des taux maternels de 25 OH D est plus basse de 23% dans le groupe de femmes ayant développé une pré-éclampsie sévère, en comparaison avec le groupe contrôle. De plus, dans le groupe pré-éclamptique, il y aurait une plus forte tendance à la carence en vitamine

D que dans le groupe contrôle (26% contre 10%,  $p = 0,01$ ).

Il ressort de cette étude qu'une carence en vitamine D (25 OH D < 50 nmol/L) augmente de quatre fois le risque de développer une pré-éclampsie sévère en comparaison avec un taux de 25 OH D supérieur ou égal à 75 nmol/L. Cette association est renforcée après ajustement des facteurs confondants et dans tous les cas, les résultats sont statistiquement significatifs. (Tableau II)

Aucun cas de pré-éclampsie sévère à une concentration de 25 OH D supérieure à 135 nmol/L n'a été retrouvé dans cette étude.

**Tableau II** : Odds Ratio ajustés et non ajustés de pré-éclampsie en fonction du taux de vitamine D

25 OH D nmol/L	Contrôles (n)	Pré-éclampsie (n)	OR* non ajusté (95% IC)	valeur de $p$	OR* ajusté** (95% IC)	valeur de $p$
>75	138	22	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
50-74,9	41	10	1,53 (0,67-3,49)	0,31	2,16 (0,86-5,40)	0,1
<50	19	11	3,63 (1,52-8,65)	0,004	5,41 (2,02-14,52)	0,001

\* OR = Odds Ratio

\*\* Ajustement selon la saison du prélèvement, l'âge maternel, la multiparité, l'indice de masse corporelle, l'âge gestationnel

Dans cette étude, les auteurs démontrent une association inverse entre la concentration en 25 OH D en milieu de grossesse et le risque de pré-éclampsie. (Figure 4)

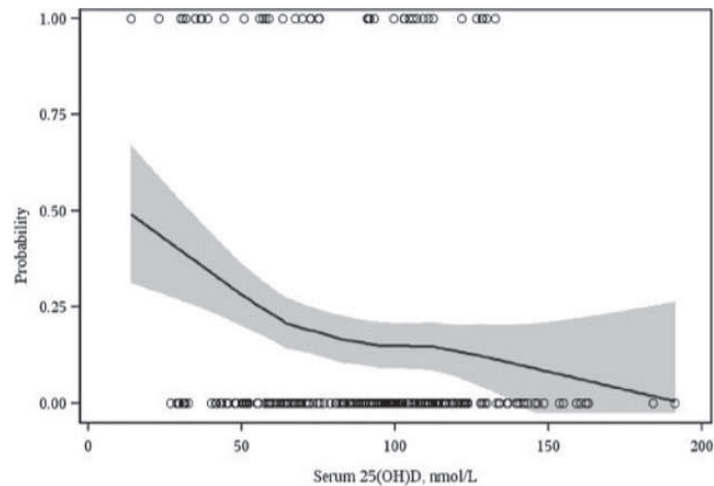


Figure 4 : Association entre la concentration en 25 OH D entre 15-20 SA et le risque de pré-éclampsie

## 2.4 Discussion et conclusion des auteurs

L'hypothèse énoncée avant le début de l'étude est confirmée par les résultats. Les femmes ayant développé une pré-éclampsie sévère ont une concentration en 25 OH D vers 17 SA significativement plus basse que les femmes en bonne santé, n'ayant pas développé de complications et ayant accouché à terme (à plus de 37 SA). De plus, un nombre plus important de carences en vitamine D est retrouvé chez les femmes pré-éclamptiques sévères.

Ces résultats sont confirmés par d'autres études, mais d'avantage de travaux devraient être réalisés pour étudier le rôle exact que joue la vitamine D dans la physiopathologie de la pré-éclampsie.

## 2.5 Critique de l'article

Cette étude a été publiée en novembre 2010 dans le Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Cette revue scientifique a un impact factor de 6,5 en 2010. Le titre énonce clairement le type d'étude dont il s'agit ainsi que le critère de jugement principal et le facteur étudié. L'abstract est clair et donne un bon aperçu de l'étude. L'article est présenté selon la structure IMRED et les objectifs sont clairement

énoncés.

Après une revue de la littérature nous avons conclu que les auteurs n'ont jamais publié d'autres documents médicaux à ce jour.

C'est une étude cas-témoins réalisée sur un échantillon de 3992 patientes. Elle présente donc un niveau de preuve faible (niveau 3) et est de grade C. Elle est rétrospective car elle a été réalisée sur des échantillons de sang déjà enregistrés dans une banque et après étude des dossiers médicaux.

Le critère de jugement principal est la pré-éclampsie sévère. Les cas de pré-éclampsie simple n'ont pas été pris en compte. Nous pouvons reprocher aux auteurs de ne pas avoir argumenté la raison de ce choix.

Le facteur étudié est la concentration sanguine maternelle en 25 OH D. Le prélèvement a été réalisé vers 17 SA et a donc été fait avant l'apparition de signes cliniques de pré-éclampsie, ce qui représente donc un avantage certain pour l'étude.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairement définis ainsi que le nombre de prélèvements exclus de l'étude.

Les facteurs de confusions sont cités et un ajustement des résultats a été fait pour éviter les éventuels biais de confusion. Les auteurs ont choisi de noter la saison du prélèvement sanguin, ce qui nous paraît judicieux étant donné les variations saisonnières de l'exposition aux UVB. Par contre certains facteurs n'ont pas été pris en compte dans cette étude. Il s'agit de la supplémentation en vitamine pendant la grossesse et avant la conception, ainsi que l'étude de la consommation en calcium.

L'étude est approuvée par le comité d'éthique de la région et un consentement écrit a été demandé à chaque patiente.

Les résultats de cette étude tendent à affirmer qu'il existe bien une relation entre la carence en vitamine D et la pré-éclampsie sévère. Les objectifs initiaux sont donc confirmés. Il est tout de même possible que certains biais se soient introduits dans cette étude. Les résultats sont obtenus sur le critère de jugement principal et

non sur l'analyse de sous-groupe, ils sont donc réels et la cohérence interne de ce travail est satisfaisante. Le choix de cette étude et l'utilisation des résultats pour notre travail nous semblent pertinents.

### 3. LONGITUDINAL VITAMIN D STATUS IN PREGNANCY AND THE RISK OF PREECLAMPSIA

#### 3.1 Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective de cohorte longitudinale. Elle a pour objectif d'évaluer la concentration en vitamine D pendant la grossesse et le risque de pré-éclampsie. Les auteurs veulent étudier le taux de vitamine D à différents âges gestationnels, ce qui différencie cette étude des autres réalisées précédemment. Cette étude est réalisée dans 17 hôpitaux du Canada.

#### 3.2 Matériel et méthodes

##### 3.2.1 Collecte de données et sujets sélectionnés

Pour constituer le groupe à étudier, les auteurs se sont servis de la banque de données d'une autre étude randomisée menée pour évaluer l'impact des vitamines C et E sur la prévention de la pré-éclampsie (9). La population cible a été recrutée dans 17 centres hospitaliers du Canada et 10 hôpitaux à Mexico entre janvier 2004 et mars 2006. Pour cette étude, les auteurs ont dû recontacter les participantes et recueillir leur consentement. Tous les sujets n'ont pas pu être recontactés et les auteurs ont décidé de ne pas sélectionner les femmes issues des hôpitaux au Mexique. Au total, 697 personnes ont été recrutées. L'échantillon sélectionné a ensuite été divisé en différents groupes : à haut risque ou à bas risque de pré-éclampsie.

Une femme a été considérée comme étant à haut risque si elle présentait au moins un des quatre critères suivants : une hypertension chronique (diastole > 90 mm Hg et/ou utilisation d'anti-hypertenseurs avant 20 SA), un diabète pré-existant, une grossesse multiple, un antécédent de pré-éclampsie. Les femmes restantes, nullipares et ne présentant pas un des critères ont été placées dans le groupe à bas

risque.

### 3.2.2 Mesure de la concentration en vitamine D

Le facteur étudié est la concentration maternelle en 25 OH D pendant la grossesse. Des prélèvements sanguins ont donc été réalisés entre 12 et 18 SA et entre 24 et 26 SA. La mesure de la 25 OH D a été obtenue grâce à une technique de chemiluminescence directe élaborée par DiaSorin. Le seuil de détection de cette méthode est de 10 nmol/L pour la limite basse et de 375 nmol/L pour la limite haute.

### 3.2.3 Définitions

L'hypertension gravidique, la pré-éclampsie et la pré-éclampsie sévère sont définies dans cette étude par le Canadian Hypertension Society Consensus Conference Report (CHSCCR) :

- l'hypertension gravidique est diagnostiquée quand la patiente présente au moins à deux reprises et à quatre heures d'intervalle, une tension artérielle diastolique > 90 mm Hg dans un intervalle de 72 heures. Ceci à plus de 20 semaines d'aménorrhées,
- la pré-éclampsie se définit par une hypertension gravidique associée à une protéinurie des 24h > 0,3 g ou 2 croix de protéine à la bandelette urinaire.

Pour définir la carence en vitamine D, les auteurs ont choisi la limite de 50 nmol/L définie par Holick. (3)

### 3.2.4 Analyse statistique

Les caractéristiques maternelles ont été comparées en utilisant le test « chi-square » (autrement nommé  $X^2$ ), le rang de Wilcoxon et la loi de Student. La corrélation de Spearman a été appliquée pour examiner l'association de la concentration maternelle en 25 OH D et le risque de pré-éclampsie. Des modèles de régression logistique ont également été utilisés pour ajuster les résultats aux potentiels facteurs de confusion. Une valeur de  $p < 0,05$  a été définie comme

statistiquement significative.

Toutes ces analyses ont été réalisées par le logiciel SAS software 9.2.

### 3.2.5 Variables et potentiels facteurs de confusion

Un traitement à base de vitamine C et E, l'ethnicité, la saison lors du prélèvement sanguin, l'âge maternel, l'éducation, le statut marital, la parité, le tabagisme, l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse et la supplémentation de vitamine en prénatal sont les variables définies par les auteurs. Ils considèrent également que l'âge maternel, le tabagisme, l'IMC avant la grossesse et la saison lors du prélèvement peuvent être considérés comme des facteurs de confusion potentiels.

## 3.3 Résultats

Sur les 697 femmes de l'étude, 32 d'entre elles ont développé une pré-éclampsie, soit 4,6%, dont 23 cas sévères. 9,2% des pré-éclampsies étaient réparties dans le groupe à haut risque et 2,4% dans celui à bas risque.

La concentration en 25 OH D était plus basse chez les femmes non caucasiennes que les autres à 12-18 SA et à 24-26 SA ( $p < 0,01$ ). Cette concentration était également abaissée en hiver pour les deux âges gestationnels avec une valeur de  $p < 0,001$ .

Entre 12-18 semaines d'aménorrhées, le statut en vitamine D était plus bas dans le groupe à haut risque que dans celui à bas risque mais la différence n'était pas statistiquement significative,  $p = 0,16$ . À 24-26 SA par contre, la concentration en 25 OH D était significativement abaissée dans le groupe à haut risque, en comparaison avec celui à bas risque,  $p = 0,03$  (Tableau III).

Il est également observé que la valeur de la concentration en 25 OH D décroît entre les deux prélèvements au fil de la grossesse chez les femmes pré-éclamptiques ( $\Delta 25 \text{ OH D} = -0,2 \text{ nmol/L}$ ). Inversement, chez les femmes non pré-éclamptiques la valeur de la concentration en 25 OH D augmente légèrement ( $\Delta 25$



OH D = 0,9 nmol/L) (Tableau III). Ce résultat est indépendant du groupe dans lequel les femmes étaient classées, c'est à dire si elles étaient à bas ou à haut risque de pré-éclampsie.

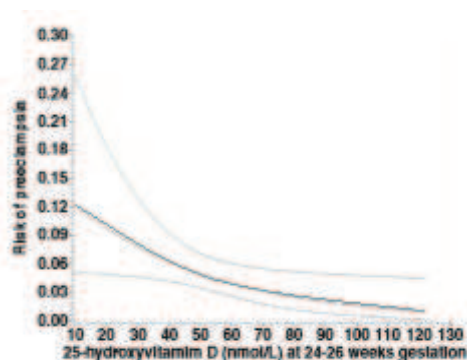
Tableau III : Taux maternel de vitamine D à 12-18 et 24-26 semaines d'aménorrhées

Concentration en 25 OH D (nmol/L)	Pré-éclamptique	Non pré-éclamptique	valeur de p*
<b>Visite 1 (12-18 SA)</b>	51,1 (14,8)	56,0 (19,1)	0,16
Groupe à haut risque** (n=229)	50,5 (15,2) (n=21)	53,9 (19,8) (n=208)	0,44
Groupe à bas risque** (n=468)	52,4 (14,7) (n=11)	56,9 (18,8) (n=457)	0,42
<b>Visite 2 (24-26 SA)</b>	48,9 (16,8)*	57,0 (19,1)	<b>0,03</b>
Groupe à haut risque** (n=207)	48,0 (19,6) (n=19)	54,1 (20,9) (n=188)	0,23
Groupe à bas risque** (n=397)	50,8 (9,4)* (n=9)	58,4 (18,0) (n=388)	<b>0,04</b>
<b>Δ25 OH D (V2-V1)</b>	-0,2 (10,5)	0,9 (14,9)	0,69

\*valeur de p selon le test Student pour la différence entre pré-éclamptiques et non pré-éclamptiques

\*\*Haut risque incluant : hypertension, diabète, multiparité, antécédent de pré-éclampsie. Bas risque incluant : nulliparité et absence de facteurs de risque de pré-éclampsie

La notion de dose-réponse a été retrouvée entre le taux de vitamine D à 24-26 SA et le risque de pré-éclampsie,  $p = 0,03$  (Figure 5). Elle n'a par contre pas pu être statistiquement démontrée pour les valeurs de concentration de 25 OH D entre 12 et 18 SA,  $p = 0,16$ .



La ligne noire représente le point estimé, l'intervalle de confiance est indiqué par les lignes grises

Figure 5 : Association entre la concentration en 25 OH D à 24-26 semaines d'aménorrhées et le risque de pré-éclampsie. La probabilité prédictive de la pré-éclampsie est dérivée d'un modèle de régression logistique ( $p = 0,03$ ).

Il a également été constaté une augmentation du risque de pré-éclampsie pour des valeurs de 25 OH D < 50 nmol/L avec une valeur de  $p = 0,001$ . (Tableau IV). Ainsi, une concentration en 25 OH D < 50 nmol/L à 24-26 SA a été associée à une augmentation de 3,2 fois du risque de pré-éclampsie avec un odds ratio = 3,24 pour un intervalle de confiance entre 1,37-7,69. Cette association n'a pas été statistiquement significative pour les valeurs de 25 OH D à 12-18 SA.

**Tableau IV** : Risque de pré-éclampsie en fonction de la présence ou non d'un taux de 25 OH D < 50 nmol/L

Taux de vitamine D	Pré-éclampsique	Non pré-éclampsique	valeur de $p^*$
<b>Taux de vitamine D à 12-18 SA (n=697)</b>			
25 OH D < 50 nmol/L (n=272)	15 (5,5)	257 (94,5)	0,34
25 OH D > 50 nmol/L (n=425)	17 (4,0)	408 (96,0)	
<b>Taux de vitamine D à 24-26 SA (n=604)</b>			
25 OH D < 50 nmol/L (n=236)	19 (8,1)	217 (91,9)	0,001
25 OH D > 50 nmol/L (n=368)	9 (2,5)	359 (97,5)	

les valeurs de n sont données en (%)

\*la valeur de p selon le test de chi-square pour la différence de taux de pré-éclampsie selon le taux de vitamine D < ou > à 50 nmol/L

### 3.4 Discussion et conclusion des auteurs

Les auteurs déclarent que c'est la plus grande étude de cohorte prospective réalisée à ce jour qui étudie la carence en vitamine D et le risque de pré-éclampsie. La conclusion principale de cette étude se résume au fait qu'une concentration maternelle en 25 OH D < 50 nmol/L entre 24 et 26 SA est associée à une augmentation significative du risque de pré-éclampsie. Cette association semble plus forte chez les nullipares sans facteur de risque.

Les auteurs évoquent la solution de la supplémentation en vitamine D par l'énumération de différentes études réalisées pour prévenir le risque de pré-éclampsie.

L'équipe conclut que le fait de laisser autant de femmes enceintes avec un taux de vitamine D aussi bas augmenterait de façon notable le risque de pré-éclampsie et constitue donc un problème de santé publique. D'autres études de

cohorte devraient être réalisées pour appuyer leurs propos et une étude randomisée en double-aveugle concernant la supplémentation en vitamine D devrait être menée.

### 3.5 Critique de l'article

Cette étude a été publiée le 29 mars 2012 dans le BJOG, un journal international d'obstétrique et de gynécologie possédant un impact factor de 3,76 en 2010. Le titre est court et indique au lecteur l'aspect longitudinal de l'étude. Il ne donne pas de résultat et ne mentionne pas le type de l'étude. L'abstract est clair et décrit bien les différentes parties. La structure IMRED a été respectée. Les objectifs ont été clairement énoncés.

Les auteurs ont déjà publié des articles concernant le risque de pré-éclampsie. C'est le cas des docteurs Wei et Audibert qui ont déjà travaillé ensemble à plusieurs reprises. Le docteur Audibert qui exerce en tant que chef de service de médecine foeto-maternelle dans un centre hospitalier de Montréal a déjà effectué de nombreuses recherches sur la prédiction de la pré-éclampsie et la restriction de la croissance foetale. Ses articles sont nombreux et sont publiés dans des revues internationales. Il est donc un auteur expert dans la rédaction de cet article et représente un gage de qualité.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective longitudinale ce qui constitue un grand avantage. Elle a permis aux auteurs de répondre à une partie de leurs objectifs. Les études de cohorte constituent une présomption scientifique et sont de grade B.

Le facteur étudié est bien défini. C'est la concentration maternelle en 25 OH D mesurée à 12-18 et 24-26 semaines d'aménorrhées. Un simple prélèvement sanguin a été réalisé de façon similaire sur toutes les patientes. Un point fort de cette étude est que les prélèvements ont été réalisés avant l'apparition de signes cliniques évoquant une pré-éclampsie. La technique de chemiluminescence utilisée pour

mesurer la concentration de vitamine D a été élaborée par DiaSorin. Cette méthode de mesure est connue pour sa précision et représente un avantage pour cette étude.

Cette étude présente l'avantage d'avoir divisé son échantillon de population en un groupe à haut risque et un groupe à bas risque de pré-éclampsie. Ceci reflète le scénario réel que l'on peut rencontrer en obstétrique.

Le critère de jugement principal est bien défini et est facilement observable.

Un biais de sélection est potentiellement évoqué par le fait que l'échantillon est constitué en majorité de femmes d'origine caucasienne. La population noire est sous-représentée. Les résultats ne peuvent donc être utilisés que pour une population similaire à l'échantillon sélectionné, c'est-à-dire une prédominance de femmes caucasiennes. L'étude présente tout de même l'avantage d'avoir un échantillon de population de taille importante puisque 697 femmes ont été recrutées.

Les critères d'inclusion de cette étude ne sont pas clairement définis. Les auteurs ne décrivent pas les choix d'inclusion de l'étude précédente ni les leurs.

Il en est de même pour les critères d'exclusion. Ils ne sont pas cités dans le texte et aucune exclusion de l'étude n'est référencée par les auteurs.

Les variables de cette étude ainsi que les facteurs de confusion potentiels ont été inclus dans le modèle final de régression logistique pour une valeur de  $p$  inférieure à 0,10, dans le but d'éviter l'apparition de biais de confusion. Parmi ces variables acceptées figure la supplémentation prénatale en vitamine D. Nous pouvons reprocher aux auteurs de ne pas avoir décrit avec précision la composition des comprimés et la dose de vitamine D qu'ils contiennent.

Le risque relatif a été défini avec un intervalle de confiance de 95% et les tests statistiques sont pertinents et fiables.

Un aspect important de la vitamine D a été négligé dans cette étude et peut représenter un biais. Il s'agit du maintien de l'homéostasie calcique, nécessaire à la

minéralisation osseuse.

La conclusion des auteurs a en partie répondu à leurs objectifs. Cette étude présente des avantages notamment méthodologiques nous permettant d'utiliser avec sûreté ses résultats. De plus, des efforts ont été réalisés pour limiter les biais mais certains peuvent tout de même persister.

## 4. MATERNAL VITAMIN D STATUS IN PREGNANCY AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES IN A GROUP AT HIGH RISK FOR PREECLAMPSIA.

### 4.1 Présentation et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale prospective réalisée au British Columbia Women's Hospital à Vancouver au Canada en 2008. Elle a pour but d'examiner la concentration maternelle de 25 OH D entre 10 et 20 semaines d'aménorrhées et son influence sur le risque de complications maternelles telles que la pré-éclampsie, l'hypertension gravidique, le retard de croissance intra-utérin et l'accouchement prématuré. Cette étude est réalisée sur un groupe défini comme à haut risque de pré-éclampsie. Les auteurs se sont également penché sur l'influence de certains paramètres sur le taux de vitamine D, tels que la saison, la supplémentation en vitamine, l'ethnicité et l'obésité.

### 4.2 Méthodes

#### 4.2.1 Population source et sujets étudiés

Les sujets étudiés sont issus d'une étude précédente réalisée dans le même hôpital et qui avait pour objectif de définir les marqueurs maternels de risque de pré-éclampsie. L'échantillon de population a été constitué entre avril 2004 et novembre 2007.

Les critères d'inclusion sélectionnés sont les suivants : des femmes enceintes entre 10 et 20 semaines + 6 jours d'aménorrhées, un âge maternel supérieur à 18 ans et la présence d'éléments cliniques et/ou biologiques pouvant faire évoquer une pré-éclampsie. L'élément clinique est représenté par un antécédent obstétrical de pré-éclampsie (sévère ou non) et les éléments biologiques incluent une élévation idiopathique dans le sérum maternel de l' $\alpha$ -foetoprotéine > 2,5 multiples of the

median (MOM), une augmentation inexpliquée de l'hCG (human Chorionic Gonadotrophin) > 3,0 MOM, ainsi qu'un taux bas de PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) < 0,6 MOM. Après cette sélection, 227 femmes ont été incluses dans l'étude.

#### 4.2.2 Facteurs de confusion potentiels et biais

Les facteurs confondants étudiés sont les suivants :

- l'âge maternel
- la parité
- l'IMC (calculé en début de grossesse distingue différents stades : obèse quand l'IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, surpoids quand l'IMC est compris entre 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>, poids normal quand l'IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>)
- l'hypertension chronique
- le tabagisme
- la consommation de vitamine en pré-natal
- l'ethnicité (divisée en différentes classes : blanche, Asie du sud, Asie de l'est, et autre)
- la saison du prélèvement (printemps, été, automne, hiver)

#### 4.2.3 Mesure

La mesure de la 25 OH D s'est effectuée sur un simple échantillon de sang réalisé à 18,7 semaines d'aménorrhées en moyenne. Une technique de radio-immunologie appelée Diasorin a été utilisée pour déterminer les valeurs de la 25 OH D. Trois seuils de concentration ont été définis pour l'analyse : < 37,5 nmol/L, < 50 nmol/L et < 75 nmol/L, ce afin de classer les résultats en trois groupes.

#### 4.2.4 Analyse statistique

Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer l'association entre la concentration de 25 OH D et les potentiels facteurs confondants ainsi que

les complications maternelles. Les auteurs ont également fait appel à des systèmes de régression logistique multivariable pour ajuster leur résultats en fonction des facteurs de confusion potentiels. Les logiciels SPSS 15.0 ont permis d'analyser les résultats de façon fiable et d'estimer une valeur de  $p$  statistiquement significative quand elle est inférieure à 0,05.

### 4.3 Résultats

Les prélèvements sanguins ont été réalisés en moyenne à 18,7 semaines d'aménorrhées et la concentration moyenne en 25 OH D de toutes les femmes a été calculée à 47,7 nmol/L.

L'équipe de chercheurs s'est dans un premier temps intéressé à l'influence des facteurs confondants sur le taux de 25 OH D. Elle constate que presque toutes les femmes de l'étude (96%) ont consommé des suppléments vitaminiques pendant la grossesse. Ils constatent également que les asiatiques sont plus sujettes à la carence en vitamine D que les blanches, de même pour les multipares, plus carencée que les nullipares. Ces résultats sont statistiquement significatifs et ont une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 (Tableau V).

Curieusement, les fumeuses ont un taux de vitamine D statistiquement significatif plus élevé que les non fumeuses. L'explication plausible à ce résultat serait en lien avec la loi interdisant la cigarette dans les lieux publics. Les femmes sont donc contraintes de fumer à l'extérieur et seraient ainsi plus exposées aux rayons UVB. Les auteurs n'ont par contre pas retrouvé d'association entre le taux de vitamine D et la saison de prélèvement, l'IMC et l'âge maternel.



**Tableau V : Concentration en 25 OH D (nmol/L) et caractéristiques maternelles**

Caractéristiques maternelles	Concentration en 25 OH D (nmol/L)			
	n	(%)	Median (IQR)	valeur p
<b>Age maternel</b>				
18-24 ans	13	5,9	55,9 (26,7-65,7)	0,44
25-34 ans	127	57,5	47,6 (33,0-67,4)	ref
>35 ans	81	36,7	46,6 (36,6-70,1)	0,18
<b>Appartenance groupe ethnique</b>				
blanche	135	61,1	52,6 (38,1-76,1)	ref
Asie de l'est	45	20,4	43,3 (27,5-63,8)	<0,05
Asie du sud	30	13,6	40,1 (26,3-62,6)	<0,05
autres	11	5	46,0 (32,7-68,3)	0,18
<b>Parité</b>				
0	94	42,5	45,8 (35,2-68,4)	0,2
18-24 ans	102	46,2	51,9 (38,1-67,5)	ref
>2	25	11,3	38,6 (24,9-62,6)	0,04
<b>Tabagisme</b>				
oui	33	14,9	58,0 (39,9-108,9)	0,01
non	188	85,1	46,1 (33,9-66,4)	ref
<b>Hypertension chronique*</b>				
oui	24	10,9	45,4 (30,0-70,1)	0,36
non	197	89,1	48,2 (34,7-68,3)	ref
<b>IMC (en kg/m<sup>2</sup>)</b>				
<24,9	97	43,9	52,1(33,4-71,1)	ref
25,0-29,9	67	30,3	45,0 (36,2-63,8)	0,27
>30	40	18,1	42,2 (34,3-56,1)	0,12
<b>Consommation de vitamines préconceptionnels</b>				
oui	109	49,3	53,7 (40,0-76,4)	<0,05
non	112	50,7	42,2 (28,8-58,9)	ref
<b>Saison du prélèvement</b>				
Printemps	65	28,1	46,3 (29,2-64,9)	0,15
Été	50	22,6	50,0 (37,3-79,3)	ref
Automne	61	27,6	47,6 (38,3-68,0)	0,27
Hiver	48	21,7	48,8 (36,1-68,5)	0,3

ref, valeur de référence de la population

\* Tension artérielle >140/90 mm Hg avant grossesse ou moins de 20 SA

En comparaison avec les femmes n'ayant pas développé de complications placentaires, la concentration moyenne en 25 OH D était significativement plus basse chez celles ayant développé une mort *in utero* ( $p = 0,03$ ) ou une hypotrophie sévère ( $p = 0,04$ ). Par contre, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le groupe de femmes sans complication et celles ayant développé une pré-éclampsie ( $p = 0,21$ ) ou une hypertension ( $p = 0,41$ ) ou tout autre complication placentaire.

Les trois groupes formés selon des seuils de concentrations en 25 OH D n'ont

pas permis d'établir une association entre une complication placentaire et le taux de vitamine D. (Tableau VI)

**Tableau VI : Association entre concentration en 25 OH D et complications maternelles**

Complications maternelles	Concentration en 25 OH D (nmol/L)					
	<37,5		<50		<75	
	n (%)	odds ratio* (IC 95%)	n (%)	odds ratio* (IC 95%)	n (%)	odds ratio* (IC 95%)
Pas de complications placentaires (n=161)	45 (28,0)	ref	80 (49,7)	ref	130 (80,7)	ref
Pré-éclampsie (n=28)	10 (35,7)	0,91 (0,31-2,62)	17 (60,7)	1,39 (0,54-3,53)	21 (75,0)	0,57 (0,19-1,66)
HTA gravidique (n=22)	8 (36,4)	1,55 (0,58-4,17)	12 (54,5)	1,15 (0,45-2,91)	18 (81,8)	1,01 (0,30-3,36)

\* Ajusté selon l'âge maternel, l'ethnicité, la parité, l'IMC, la saison, la consommation de vitamine, le tabagisme

#### 4.4 Discussion et conclusion des auteurs

Dans cette étude réalisée sur un groupe à haut risque de pré-éclampsie, aucune association entre un taux bas de 25 OH D en début de grossesse et le risque de pré-éclampsie n'a pu être constatée. Ces études contrastent avec les résultats d'autres recherches réalisées par le passé. Les auteurs concèdent que leur étude peut présenter un certain nombre de biais pouvant expliquer cette divergence de résultats.

#### 4.5 Critique de l'article

Cette étude a été publiée en octobre 2010 dans le BJOG, un journal international d'obstétrique et de gynécologie possédant un impact factor de 3,76 en 2010. Le titre donne le critère de jugement principal et le facteur étudié. Il indique également au lecteur que l'étude est réalisée sur un groupe à risque. Par contre il ne dit pas quelle étude a été mise en place. L'abstract est court et l'objectif principal est clairement cité. Les hypothèses des auteurs ne sont par contre pas formulées, ni

dans l'abstract ni dans le reste de l'article. La structure IMRED a bien été respectée lors de la rédaction.

Une revue de la littérature ne nous a pas permis de retrouver d'articles précédemment publiés par les auteurs. Il semblerait donc que ce soit leur premier article médical à ce jour.

Il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale et prospective à visée pronostique. L'aspect prospectif de cette étude est un point positif. Elle présente un niveau de preuve 2 et est de grade B selon les classifications internationales.

Les critères de jugement principaux sont clairement cités et sont facilement observables en pratique. Ce sont la pré-éclampsie ainsi que les autres complications de la grossesse telles que l'hypertension gravidique, le retard de croissance *in utero* et la prématurité.

Le facteur étudié est la concentration en 25 OH D entre 10 et 20 semaines d'aménorrhées. L'étude ne précise pas dans quelles conditions les prélèvements ont été réalisés et s'ils ont été effectués de façon similaire chez toutes les patientes.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairement énoncés ainsi que le nombre de patientes exclues de l'étude.

Cette étude présente une incohérence notable dans la sélection de ses facteurs de confusion. En effet, concernant l'ethnicité, différentes catégories ont été définies permettant de classer les patientes. Les catégories sont les suivantes :

- blanche,
- Asie du sud (comportant les femmes originaires d'Inde, du Pakistan, du Sri Lanka),
- Asie de l'est (comportant les femmes originaires de Chine, de Hong Kong, du Japon, du Vietnam, de Thaïlande, des Philippines),
- autres (comportant les femmes d'origine mixte ou inconnue ou non incluses dans les autres groupes).

Cette catégorisation est pour le moins particulière, la population noire n'est pas différenciée et doit donc être classée dans le groupe « autres », mélangée avec les femmes d'origine mixtes ou inconnue. Nous savons qu'il existe des variations de concentration de la vitamine D en fonction de la couleur de peau, pour cela, il aurait été plus judicieux de rajouter une catégorie spécifique pour les femmes noires.

Les auteurs déclarent qu'il existe des différences de caractéristiques telles que la parité, l'âge, le poids et la consommation de vitamines en pré-conceptionnel entre les femmes ayant développé une pré-éclampsie et celles n'ayant pas eu de complications. Nous pouvons donc supposer que ces différences notables altèrent la fiabilité des résultats car les deux groupes ne sont pas similaires. Il n'est pas possible de constater ce biais dans l'article car les auteurs ont choisi de ne pas publier ces éléments.

Les auteurs concèdent également que leur étude est réalisée sur un faible échantillon de population et que la proportion de femmes pré-éclamptiques est relativement faible en comparaison avec d'autres études similaires.

L'analyse statistique révèle que les auteurs ont choisi d'employer l'écart interquartile (IQR) pour leurs résultats plutôt que l'intervalle de confiance (IC), utilisé dans la plupart des études. De cette manière, les résultats obtenus dans cette recherche sont difficilement comparables aux résultats des autres études.

Cette étude présentait un avantage pour notre recherche car ses résultats réfutaient notre hypothèse. Un certain nombre de biais sont observables et sont en partie décrits par les auteurs eux-mêmes. Ils laissent supposer que leur étude n'a pas été bien menée et que les incohérences retrouvées s'expliquent par des erreurs méthodologiques.

### III. DISCUSSION

À travers notre sélection bibliographique, nous avons cherché à évaluer s'il existe un lien direct entre l'insuffisance et la carence en vitamine D et le risque de développer une pré-éclampsie pendant la grossesse. En comparant les articles choisis pour notre travail, nous avons obtenu de nombreux résultats dont les principaux sont abordés ci-dessous.

L'étude de Bodnar et al. (10) a mis en évidence l'existence d'une relation de dose-réponse entre la concentration maternelle en 25 OH D et le risque de pré-éclampsie. Ils ont établi qu'une concentration sanguine de 25 OH D inférieure à 37,5 nmol/L augmente de cinq fois le risque de développer une pré-éclampsie pendant la grossesse et que la concentration moyenne en 25 OH D à moins de 22 SA est de 15% plus basse chez la femme pré-éclamptique.

Baker et al. (11) ont montré que les femmes ayant développé une pré-éclampsie sévère ont une concentration en 25 OH D en début de grossesse significativement plus basse de 23% que celles n'ayant pas contracté cette pathologie.

L'étude de Wei, Audibert et al. (12) a montré qu'une concentration maternelle en 25 OH D inférieure à 50 nmol/L entre 24 et 26 semaines d'aménorrhées augmente significativement le risque de pré-éclampsie. La même conclusion n'a pas pu être retrouvée de façon significative entre 12 et 18 SA.

Shand et al. (13) n'ont pas démontré l'existence, dans un groupe à haut risque de pré-éclampsie, d'une association entre une basse concentration maternelle en 25 OH D entre 10 et 20 semaines d'aménorrhées et le risque de pré-éclampsie ou d'autres complications.

Les résultats de ces différentes études ainsi que les données de travaux complémentaires nous permettent de réaliser une analyse critique de notre sujet aux travers de différents points :

Les quatre études que nous avons sélectionnées pour notre mémoire ont toutes été réalisées en Amérique du Nord. Les études de Wei, Audibert et de Shand sont canadiennes, celle de Bodnar a lieu à Pittsburgh en Pennsylvanie et Baker réalise son étude à Chapel Hill en Caroline du Nord. De part leur culture, leurs croyances, leur mode de vie et leurs conditions socio-économiques relativement similaires aux nôtres nous pouvons supposer que les résultats des études sont extrapolables à la population française et ainsi, que leur validité externe est établie.

Il n'existe pas de consensus international pour définir la valeur seuil de la carence en vitamine D. Afin de pouvoir comparer les résultats des études entre eux il nous a paru essentiel de regrouper des études se basant sur la même définition. Les quatre articles choisis ont tous utilisé la définition de Holick situant la carence en vitamine D à une concentration en 25 OH D inférieure à 50 nmol/L (soit 20 ng/ml) et une insuffisance en vitamine D pour une concentration en 25 OH D comprise entre 52 et 72 nmol/L (soit 21 et 29 ng/ml) (3).

Les trois premières études sélectionnées pour notre mémoire représentent la pierre angulaire en matière de recherche sur le lien entre vitamine D et pré-éclampsie. Après une revue de la littérature, nous constatons que d'autres études confirment notre hypothèse. Deux anciennes recherches, de faible ampleur, ont mesuré le taux de vitamine D au moment du diagnostic de pré-éclampsie et concluent à une diminution de la concentration en 25 OH D dans ces cas précis (14-15). Des taux de 25 OH D significativement plus bas chez des patientes développant une pré-éclampsie sévère et précoce (c'est-à-dire une pré-éclampsie sévère à moins de 34 SA) ont été retrouvés dans une étude américaine de 2010 (16). Une étude londonienne de 2011 n'établit pas de lien entre la diminution du taux de 25 OH D et l'augmentation du risque de pré-éclampsie entre 11 et 13 SA (17), mais tout comme l'étude de Shand et al., les auteurs ont utilisé une méthode statistique se basant sur l'écart interquartile, et non sur l'intervalle de confiance. De cette façon, les résultats de ces deux recherches sont difficilement comparables à nos études. Ces différents éléments nous permettent de conclure à une bonne cohérence externe de nos articles.

La recherche de la cohérence interne de nos études peut se décliner sous différents points que nous développons ci-dessous :

- **Choix de l'échantillon de population**

La sélection des échantillons de population présente certaines divergences entre les études, pouvant expliquer les différences observées entre les résultats.

Bodnar et Baker ont choisi de réaliser leurs études sur une population de femmes enceintes ne présentant pas de risque de pré-éclampsie afin d'éviter de biaiser les résultats. Une étude décrit une modification de l'incidence de la pré-éclampsie en fonction de la parité (18). Ainsi Bodnar a choisi d'exclure les femmes multipares de son étude, tandis que les trois autres recherches les ont inclus.

L'étude de Shand et al. s'est exclusivement concentrée sur une population présentant des facteurs de risque de pré-éclampsie et n'a pas comparé ses résultats avec un groupe contrôle. De cette manière, leur échantillon avait une plus forte incidence de pré-éclampsie que les autres études (12,7% contre 4,9% dans l'étude de Bodnar). Ils ont donc comparé le taux de 25 OH D entre des personnes ayant développé une pré-éclampsie et celles à risque de la développer sans considérer que ces femmes pouvaient déjà présenter des altérations ou des modifications de l'organisme. Ainsi, les résultats de Shand et al. sont difficilement comparables aux résultats obtenus dans les autres études.

Wei, Audibert et al. se sont quand à eux intéressés à étudier l'évolution du taux de vitamine D dans un groupe à haut risque et un à bas risque de pré-éclampsie. Ceci est un choix judicieux car cet échantillon de population est le plus représentatif de la population générale.

- **Mesure de la tension artérielle**

La mesure de la tension artérielle est un élément fondamental du diagnostic de pré-éclampsie. Ainsi, il est intéressant de constater que les études sélectionnées pour notre mémoire ne détaillent, ni les modalités de mesures de la tension artérielle, ni les conditions dans lesquelles elles ont été réalisées. De ce fait, nous ne

connaissions pas la position de la patiente lors de la prise de tension (allongée, demi-assise ou assise), la fonction de la personne ayant réalisé la mesure (médecin, sage-femme ou infirmière) et si un temps de repos obligatoire a été défini avant toute mesure. Ce manque d'information ne semble par porter préjudice à nos études car une certaine cohérence entre les résultats est retrouvée.

- **Technique de mesure de la concentration en vitamine D**

Pour mesurer la concentration sanguine en 25 OH D, les études ont employé différentes techniques. L'étude de Bodnar a utilisé la technique immuno-enzymatique ELISA couplée à la chromatographie haute performance (HPLC) afin de comparer les résultats obtenus avec les deux méthodes et permettre un ajustement si nécessaire. Baker et al. ont choisi une technique de chromatographie associée à un spectromètre de masse qui présente des puissances techniques (19). L'HPLC est une technique robuste qui présenterait des avantages en comparaison avec d'autres techniques telle que la méthode DiaSorin d'immuno-dosage chimioluminescence utilisé par Shand et al. et Wei, Audibert si l'on en croit les résultats de certains articles (20). Le dernier communiqué de la Haute Autorité de Santé (HAS) portant sur le dosage de la vitamine D conclut que toutes les techniques de dosage actuelles présentent des limites de spécificité et de sensibilité (21).

- **Autres tests biologiques pouvant affiner les résultats**

Pour évaluer le statut en vitamine D chez la femme enceinte, les études que nous avons sélectionnées ont uniquement mesuré la concentration sanguine en 25 OH D qui est le reflet de la forme circulante de la vitamine D. Pour aller plus loin, il aurait été judicieux d'étudier la concentration sanguine en protéine de liaison de la vitamine D (vitamin D-binding protein). Cette protéine de liaison permet le transport de la vitamine D dans le sang jusqu'aux tissus cibles. Elle est donc un bon reflet de la concentration circulante en 25 OH D. Pendant la grossesse, la concentration de cette protéine de liaison augmente alors que la concentration en 25 OH D reste constante (22). Les études n'ont également pas pris en compte la mesure de la



parathormone (PTH). La PTH, dans le cycle de la vitamine D, favorise l'hydroxylation rénale de la vitamine D inactive en une forme active. Elle est donc un bon indicateur fonctionnel du statut vitaminique. Ces deux indicateurs n'ont pas été mesurés dans les études en raison de limites financières.

Nous pouvons également reprocher aux auteurs des études présentées d'avoir négligé l'importance d'un élément fortement lié à la vitamine D ; il s'agit de la consommation de calcium. La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'absorption intestinale du calcium. Sans elle seulement 10% du calcium serait absorbé (3). Une consommation faible de calcium a été associée à une carence en vitamine D (23) et pourrait être un facteur de risque de pré-éclampsie (24). De cette manière, la consommation de calcium pourrait biaiser la relation entre le taux de vitamine D et l'incidence de la pré-éclampsie. L'étude de Bodnar et al. est la seule à avoir tenté de diminuer l'influence de ce facteur de confusion sur les résultats aux moyens de techniques complexes.

- **Âge gestationnel au moment du prélèvement sanguin**

L'âge gestationnel moyen lors du prélèvement sanguin varie d'une étude à l'autre mais, dans tous les cas, les auteurs ont choisi de réaliser au moins un de leurs prélèvements au premier ou au deuxième trimestre de grossesse, c'est-à-dire avant l'apparition de signes cliniques pouvant évoquer une pré-éclampsie. Ceci représente un avantage intéressant pour notre recherche.

Bodnar et al. ont réalisé leur premier prélèvement en moyenne vers 10 SA et le second à la naissance, vers 39 SA. L'étude de Baker a réalisé ses prélèvements vers 17 SA, Wei, Audibert et al. entre 12 et 18 SA et entre 24 et 26 SA. Enfin Shand et al. ont choisi un âge gestationnel moyen de 19 SA. Les résultats de Bodnar, Baker et celui réalisé à 24-26 SA de Wei, Audibert et al. vont dans le sens de notre hypothèse et sont statistiquement significatifs.

Nous constatons que le lien entre carence en vitamine D et risque de pré-éclampsie est avéré pour des prélèvements réalisés aussi bien en début de grossesse, qu'à la fin du deuxième trimestre et à la naissance.

- **Concentration moyenne en 25 OH D des femmes enceintes**

La concentration moyenne en 25 OH D de la femme canadienne est de 67 nmol/L (25). Nous observons que la moyenne des concentrations en 25 OH D des différents échantillons de population varient entre eux. Il en ressort qu'une seule étude présente un échantillon de femmes enceintes non carencées en vitamine D (c'est-à-dire une 25 OH D supérieure à 50 nmol/L) ; il s'agit de l'étude de Baker et al. avec une concentration moyenne en 25 OH D de 98 nmol/L dans le groupe contrôle, et de 75 nmol/L chez la femme pré-éclampsique. Les trois autres études que nous analysons sont constituées d'une population de femmes présentant toutes au moins une insuffisance en vitamine D :

- dans l'étude de Bodnar et al., les concentrations moyennes sont respectivement de 53,1 nmol/L dans le groupe contrôle et de 45,4 nmol/L chez les femmes pré-éclampsiques,
- pour Shand et al., la concentration moyenne des femmes n'ayant pas développé de complications est de 50,2 nmol/L et pour les cas de pré-éclampsie de 42,6 nmol/L,
- l'étude de Wei, Audibert décrit des concentrations entre 24 et 26 SA de 57 nmol/L chez les femmes n'ayant pas développé de pré-éclampsie et de 48,9 nmol/L chez les femmes pré-éclampsiques.

Les échantillons de population sélectionnés sont donc constitués de femmes présentant une concentration moyenne en 25 OH D relativement basse par rapport aux concentrations normales observées chez la femme enceinte. Nous pouvons nous interroger sur l'impact de cette concentration sur les résultats des études, et la possibilité qu'ils soient ainsi faussés.

Les chiffres nous révèlent également qu'il existe une différence significative entre les femmes n'ayant pas développé de complications et les femmes pré-éclampsiques. Il est aussi intéressant de noter que, dans ces trois dernières études, les groupes constitués de femmes pré-éclampsiques sont, selon la moyenne, carencés en vitamine D.

Ces différences de concentration entre les études peuvent s'expliquer par la variation de paramètres modifiant potentiellement la concentration en vitamine D.

- **Cas particulier de la population noire**

Une étude publiée dans le Lancet en 1982 établit que plus la pigmentation de la peau est élevée, plus la synthèse de vitamine D est diminuée en raison d'une absorption conséquente des photons des rayons UVB par la mélanine, présente en quantité importante dans la peau noire (26). La prévalence de l'hypovitaminose D chez la femme américaine noire est de 42,4% contre 4,2% chez la femme américaine blanche. Ce résultat peut s'expliquer entre autre par un manque de supplémentation en vitamine chez la population afro-américaine. Il ressort tout de même que 28,2% des femmes noires consommant la dose adéquate de suppléments vitaminiques ont une hypovitaminose D (27).

De plus, il existe une disparité dans la prévalence de la pré-éclampsie en fonction de la couleur de peau. Des études réalisées aux États-Unis démontrent que la pré-éclampsie est plus fréquente et plus sévère dans la population de femmes noires en comparaison avec les populations blanches ou mixtes (28-29). L'étude de Goodwin, réalisée sur 476 grossesses a constaté que les femmes noires pré-éclamptiques ont plus d'hypertension sévère que les femmes blanches (44,9% versus 30%) et que le recours à un traitement anti-hypertenseur est plus fréquent (12% versus 6%). L'étude de Shen conclut que la catégorie composée d' « Africains-Américains », c'est-à-dire la population noire est la plus touchée par les complications les plus graves de la grossesse, telles que la pré-éclampsie, l'hypertension sévère,... en comparaison avec la population blanche, hispanique et asiatique.

Les résultats de ces différentes études établissent que la femme noire est plus sujette à l'hypovitaminose D et à la pré-éclampsie, généralement plus sévère. Suivant notre hypothèse, nous pouvons supposer que les personnes à carnation foncée ont un taux de vitamine D inférieur à celui de personnes à carnation claire et que ceci pourrait être un des mécanismes responsables de l'augmentation du risque de pré-éclampsie.

Des taux diminués de vitamine D pour la population noire ont été retrouvés dans deux de nos études (celle de Baker et celle de Wei, Audibert). L'étude de Bodnar avait un échantillon de femmes noires peu conséquent (n=12) et l'étude de

Shand a eu un choix de classification ne mettant pas en avant cette population, ses résultats sont par conséquent inexploitable.

La population noire serait une population à risque de carence en vitamine D et donc à risque de pré-éclampsie.

- **La latitude et le climat ont-ils une influence sur le risque de pré-éclampsie ?**

La latitude et les variations saisonnières affectent la quantité et la qualité de l'ensoleillement des différentes régions du globe. Mais qu'en est-il de la synthèse de vitamine D au niveau cutané ?

Une étude réalisée entre Boston (Massachusetts) et Edmonton (Canada) conclut que plus la latitude est élevée et plus la période hivernale est longue, moins la peau produira de vitamine D (30). Une autre étude américaine conclut que la concentration en 25 OH D de femmes enceintes est plus basse en février (où la période d'ensoleillement est faible) qu'en août (où la période d'ensoleillement est à son maximum) (31). La production de vitamine D est donc maximale lors des périodes d'ensoleillement important et varie en fonction de la latitude.

De nombreuses études ont observé l'influence des variations saisonnières sur le développement de pré-éclampsies chez les femmes enceintes. Il en ressort principalement que l'incidence de la pré-éclampsie augmente pendant les saisons sèches et à fort taux d'ensoleillement, que ce soit au Zimbabwe (32), au Koweït (33) ou en Norvège (34).

Ainsi, ces différents éléments pourraient constituer une des raisons pour laquelle les concentrations en 25 OH D de l'étude de Baker à Chapell Hill en Caroline du Nord (latitude 35°N) sont les plus hautes et celles de Shand à Vancouver au Canada (latitude 49°N) sont les plus basses. De plus les deux études qui ont en moyenne les plus hautes valeurs de 25 OH D (celles de Baker et Wei, Audibert) ont réalisés leurs prélèvements en majorité pendant les saisons dites « non hivernales » pour Wei, Audibert et al. (64,3% versus 35,7%), et au printemps et en été pour l'étude de Baker (été : 31%, printemps 30%, hiver 26%, automne 13%). Pour Shand et al., les prélèvements ont été réalisés de façon équitable au cours de l'année, et

l'étude de Bodnar et al. n'a pas donné de valeur à ce sujet.

- **Par quels mécanismes la carence en vitamine D favoriserait-t-elle le développement d'une pré-éclampsie ?**

Selon James Roberts, la pré-éclampsie se divise en deux stades (35) : le premier se caractérise par une diminution de la perfusion placentaire (souvent due à un problème d'implantation du placenta) et provoque une cascade de synthèses de différents éléments induisant une dégradation de l'endothélium et un phénomène d'inflammation propres au deuxième stade. Sont ainsi synthétisées, des interleukines 1,6 et 10, des facteurs de croissance vasculaire (VEGF) et placentaire (PIGF) et des tyrosines kinases (sFlt-1). Les molécules d'adhésion vasculaire (VCAM-1) et intercellulaire (ICAM-1) sont des marqueurs de l'inflammation.

D'après une étude de 2002, la carence en vitamine D induirait une augmentation de la pression artérielle (36). Elle pourrait également jouer un rôle dans l'implantation du placenta. En effet des études affirment que la forme active de la vitamine D (1,25 OH<sub>2</sub> D) régulerait la transcription de gènes impliqués dans l'invasion et la bonne implantation placentaire : il s'agit des gènes CYP27b et HOX10 (37-38). Une implantation placentaire anormale serait également causée par une réponse immunitaire maternelle inappropriée. Or, la 1,25 di-hydroxyvitamine D possède un rôle immuno-modulateur qui pourrait en être le responsable (39-40).

La carence en vitamine D serait aussi associée à une augmentation de l'inflammation et à un dysfonctionnement endothélial (39-41) causé par une augmentation d'un facteur de transcription pro-inflammatoire (NF-κB) et de l'interleukine IL-6 (42). Une étude canadienne publiée en septembre 2013 a établi qu'une augmentation de l'IL-6 et une carence en vitamine D étaient indépendamment associées à une augmentation du risque de pré-éclampsie (43). Le facteur de croissance (VEGF) est responsable du dysfonctionnement rénal pendant la pré-éclampsie et induit une protéinurie. Ce facteur serait augmenté lors d'une carence en vitamine D car cette dernière aurait un rôle de régulateur de la transcription du gène codant pour le VEGF (44). Nous pouvons également citer une étude publiée en 2013 par l'équipe de Wei, Audibert et al. (45) qui ont tenté d'établir un lien entre la carence

en vitamine D, le sFlt-1, le PIGF, l'ICAM-1 et le VCAM-1, qui sont les indicateurs du dysfonctionnement endothélial et de l'inflammation avec le risque de pré-éclampsie. Ils ont conclu que la carence en vitamine D était associée à un taux bas de facteur de croissance placentaire (PIGF) et à une augmentation du taux de molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1), qui est un marqueur de l'inflammation. L'élasticité, l'épaisseur de la média et de l'intima, la structure et la fonction vasculaires seraient améliorées chez la femme supplémentée en vitamine D (46).

Le rôle de la carence en vitamine D dans la physiopathogénie de la pré-éclampsie est complexe et encore non élucidé à ce jour bien que diverses théories soient explorées. Par cette revue de la littérature nous pouvons supposer que le manque de vitamine D altère non pas un, mais plusieurs mécanismes impliquant les deux stades de développement de la pré-éclampsie : l'implantation placentaire qui est un moment capital de la grossesse et les phénomènes de dégradation endothéliale et d'inflammation.

- **La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse est-elle une solution envisageable pour diminuer le risque de pré-éclampsie ?**

En supposant que la carence en vitamine D soit en lien direct avec une augmentation du risque de pré-éclampsie, il nous paraît cohérent d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse sur l'incidence de la pré-éclampsie.

Une vaste revue de la littérature nous a permis de constater que les études portant sur ce sujet ne manquent pas. L'étude la plus récente est norvégienne et date de 2009 (47). Elle a été réalisée sur 23 423 femmes nullipares. Les conclusions des auteurs sont claires ; la supplémentation en vitamine D a un effet protecteur sur le développement de la pré-éclampsie. Ils retrouvent une diminution du risque de pré-éclampsie de 29% chez les femmes supplémentées à raison de 15-20µg/jour pendant toute la grossesse en comparaison avec les femmes non supplémentées. Les auteurs sont pour autant prudents car les norvégiens ont un régime de base riche en acide gras à longues chaînes pouvant interférer avec les résultats. De plus, il leur a été impossible de différencier les effets de la vitamine D des autres

composants provenant de l'alimentation (tels que les acides gras). Olsen et al. conclut également à une diminution du risque de pré-éclampsie dans un groupe ayant consommé de l'huile de poisson (48). Marya et al. en 1987 établit qu'une supplémentation en vitamine D et en calcium débutée entre 20 et 24 SA diminue la tension artérielle à 32-36 SA et l'incidence de la pré-éclampsie de façon non significative (6% versus 9%). En 1957, des médecins ont administré quatre doses de vitamine D<sub>3</sub> de 400 000 UI (Unité Internationale) (soit 10 mg) chez des femmes enceintes hospitalisées pour hypertension. Aucune des 88 femmes ayant reçu la vitamine D n'a développé de pré-éclampsie contre 44% des femmes n'ayant pas bénéficié de ce traitement (49). Ces différentes études ne sont pas isolées et de plus en plus d'auteurs admettent le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse.

D'autres données accumulées ces dernières années tendent vraiment à établir un lien entre la pré-éclampsie et la carence en vitamine D. Nous faisons référence à nos articles sélectionnés et aux découvertes concernant la couleur de peau et les variations saisonnières.

Il est également intéressant de constater que les femmes supplémentées en vitamine D pendant leur grossesse sont tout de même carencées. En effet dans l'étude de Bodnar et al., les moyennes des concentrations en 25 OH D avoisinaient les 50 nmol/L alors que 93% des femmes ont déclaré avoir consommé des suppléments vitaminiques (comprenant de la vitamine D) pendant leur grossesse. Il en est de même pour l'étude de Wei, Audibert où 97% de la population était supplémentée. Ces éléments nous laissent à penser que les recommandations actuelles sur la supplémentation en vitamine D seraient insuffisantes pour couvrir les besoins de la femme enceinte.

Pour bien comprendre le problème actuel il nous faut nous intéresser aux recommandations en vigueur. Aucun consensus international sur la supplémentation en vitamine D n'existe à ce jour pour guider les praticiens. De cette manière différentes valeurs s'opposent. L'Institute of Medicine (IOM) et la Cochrane recommandent des doses journalières de vitamine D<sub>3</sub> chez la femme enceinte de l'ordre de 400 à 600 UI (50-51). Holick recommande au nom de l'Endocrin Society que des doses d'au moins 1500–2000 UI/jour seraient nécessaires pour maintenir

une concentration en 25 OH D supérieure à 75 nmol/L (52). L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) établit que des apports de 1000 à 2000 UI/jour seraient des apports surs, mais il conclut que les preuves sont pour le moment insuffisantes pour établir une supplémentation systématique pendant la grossesse afin de prévenir l'accouchement prématuré et la pré-éclampsie (53). En France, l'Académie nationale de médecine recommande des apports quotidiens entre 800 et 1000 UI. En pratique on prescrit une ampoule d'Uvédose® (soit 100 000 UI) à 28 SA en dose unique, ce qui représente un peu moins de 400 UI quotidiennes que l'on ajoute aux 400 à 600 UI apportées par l'alimentation (1).

Hollis et Wagner, dans un essai randomisé en double-aveugle ont comparé trois modes de supplémentation en vitamine D à partir de 12-16 SA jusqu'à l'accouchement : 400, 2000 ou 4000 UI/jour. Un de leurs objectifs était d'obtenir un taux en 25 OH D supérieur à 80 nmol/L. Ils ont conclu qu'une supplémentation en vitamine D<sub>3</sub> comportant 4000 UI/jour était la plus efficace pour assurer une concentration suffisante en vitamine D pendant la grossesse sans avoir d'effets délétères sur la mère ou le fœtus (54). Selon les auteurs, les résultats de cette étude devraient avoir pour conséquence une modification des recommandations de l'IOM qui devrait fixer une supplémentation en vitamine D<sub>3</sub> à 4000 UI journalières pour toute femme enceinte quelle que soit la couleur de sa peau. Une autre recherche a analysé les résultats de l'étude de Hollis et Wagner avec un autre essai randomisé et la conclusion d'une supériorité de la dose de 4000 UI/jour pour prévenir l'insuffisance en vitamine D est établie (55). Enfin, citons une dernière étude réalisée en 2008 qui conclut que pour obtenir une concentration de 25 OH D supérieure à 75 nmol/L, il faut donner 3800 UI de vitamine D<sub>3</sub> par jour pendant 6 mois si la concentration de base de 25 OH D est supérieure à 55 nmol/L et 5000 UI par jour si la concentration de base est inférieure à 55 nmol/L (56).

Malgré ces nombreuses avancées scientifiques, les experts en vitamine D tels que Hollis et Wagner (57) et des gynécologues français de l'équipe du Dr Benachi (5) déplorent les conclusions de la dernière revue de la Cochrane (50) de février 2012 qui estime que les études réalisées à ce jour ne sont pas assez puissantes pour « affirmer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse dans la prévention de la pré-éclampsie » (5).



Ainsi, aucune évolution dans les recommandations sur la supplémentation n'ont été faites. Le principal frein des professionnels de santé concernant la supplémentation est le risque de toxicité de la vitamine D à des doses élevées et des conséquences que pourraient induire une supplémentation à grande échelle. Une ancienne étude a, à tort, associée la vitamine D à des effets tératogènes créant ainsi un mépris de la part des praticiens (58). Cette étude sera par la suite réfutée à de nombreuses reprises mais la réticence vis à vis de l'augmentation des doses de vitamine D chez la femme enceinte persiste. L'intoxication à la vitamine D se caractérise par une hypercalcémie, une hypercalciurie et des calcifications extra-squelettiques. De nombreux experts s'accordent à dire que cette toxicité de la vitamine D n'est observée que pour une supplémentation à des doses très importantes. Vieth déclare qu'il n'a pas été retrouvé d'effets secondaires quand la concentration en 25 OH D est inférieure à 140 nmol/L et que pour obtenir un tel taux il faudrait donner une supplémentation en vitamine D<sub>3</sub> de l'ordre de 10 000 UI/jour. De plus, des cas de toxicité n'ont été retrouvés que pour des supplémentations supérieures à 40 000 UI/jour, ce qui représente des doses colossales (59).

Une supplémentation systématique de la femme enceinte pendant sa grossesse de 4000 UI journalières de vitamine D<sub>3</sub> à partir de 12-16 SA pourrait permettre d'éviter l'insuffisance et la carence en vitamine D ; ainsi nous suggérons qu'elle induirait une diminution de l'incidence de la pré-éclampsie. De plus, cette supplémentation serait sans danger pour le mère et son fœtus.

## CONCLUSION

Une concentration maternelle en 25 OH D inférieure à 50 nmol/L est associée à une augmentation du risque de pré-éclampsie. Une relation de dose-réponse entre le taux de vitamine D et le risque de pré-éclampsie a été établie de telle sorte que, plus le taux de 25 OH D est bas, plus le risque de pré-éclampsie est élevé. La carence en vitamine D chez la femme enceinte serait donc un facteur de risque indépendant de pré-éclampsie.

Le mécanisme physiopathogénique de la pré-éclampsie n'est pas encore complètement éclairci aujourd'hui. De nombreuses hypothèses ont vu le jour et autant de pistes ont été explorées. Les résultats s'orientent vers une implication de la vitamine D au niveau vasculaire, immunitaire, mais aussi et surtout génétique par la régulation de la transcription de gènes codant pour la bonne implantation placentaire. D'avantage de recherches devraient être réalisées afin de confirmer ces hypothèses.

Le lien entre carence en vitamine D et pré-éclampsie peut varier en fonction de certains paramètres géographique, climatique et ethnique. En effet, les études établissent que les carences en vitamine D sont plus fréquentes pendant les saisons à faible taux d'ensoleillement et dans les régions les moins ensoleillées et de latitude plus élevée. Parallèlement, les taux de pré-éclampsie y sont plus fréquents. Enfin nos recherches nous ont permis d'établir que la population noire est plus sujette à la carence en vitamine D et à la pré-éclampsie que les populations à carnation claire. Il existe donc des situations et des populations plus à risque de pré-éclampsie que d'autres et qui réclament davantage d'attention et de vigilance de la part des professionnels de santé.

Il ressort de nos études que la carence en vitamine D est fréquente chez la femme enceinte. Cette information est pour le moins préoccupante d'autant plus que la plupart des femmes déclarent consommer des suppléments vitaminiques. La pré-éclampsie est un problème de santé publique et la diminution de son incidence serait

un enjeu non négligeable pour notre société (12). Les experts en vitamine D soutiennent que la supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte serait une solution pour diminuer l'incidence de la pré-éclampsie mais que les recommandations actuelles seraient insuffisantes pour couvrir les besoins pendant la grossesse (57). Malgré les nombreuses preuves qu'apportent différentes études, aucune nouvelle recommandation n'est publiée. La principale crainte est la toxicité de la vitamine D qui n'est pourtant observée que pour des suppléments quotidiens à des dosages très élevés. Une supplémentation systématique de la femme enceinte de 4000 UI journalières de vitamine D<sub>3</sub> pendant la grossesse à partir de 12-16 SA pourrait être une des solutions pour diminuer le risque de pré-éclampsie et assurer un statut vitaminique normal de la femme enceinte. À plus large spectre, cette supplémentation pourrait avoir un impact positif sur d'autres complications de la grossesse. En effet, certaines études mettent en avant un effet protecteur de la vitamine D contre le diabète gestationnel (60-61) et d'autres supposent que la carence en vitamine D serait liée à un retard de croissance in utero (62).

Dans l'attente de nouvelles études randomisées permettant d'apporter les preuves nécessaires et suffisantes pour convaincre les praticiens de revoir leurs recommandations pratiques nous ne pouvons qu'essayer de rendre attentifs les professionnels de santé tels que les gynécologues, les obstétriciens et les sages-femmes à l'importance du dépistage et de la prévention de la carence en vitamine D chez la femme enceinte. Une information sur les besoins en vitamine D, les apports de l'alimentation et l'importance de l'ensoleillement devrait être délivrée à toute femme enceinte. De plus, une vigilance particulière devrait être accordée aux femmes noires et/ou résidant dans des régions peu ensoleillées.

## IV. RÉFÉRENCES

1. Souberbielle JC, Duhamel JF, Lapillonne A, Godeau P, Tron F, Menkès J et al. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D : Rapport, conclusions et recommandations. Bull Acad Natle Méd 2012;196:1011-5.
2. Dépister et prendre en charge le déficit en vitamine D. Les Rendez-vous Questions de Nutrition [consulté le 15/12/2013]. Disponible à partir de: URL: <www.questionsdenutrition.fr>.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England Journal of Medicine 2007;357:266-81.
4. Schaffhauser L. Carence en vitamine D chez la femme enceinte : le problème est-il résolu ?. Mémoire: École de Sages-Femmes de Strasbourg ; 2010; 72.
5. Benachi A. Vitamine D et grossesse [consulté le 24/09/2013]. Disponible à partir de: URL: <http://www.sciencedirect.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S0755498213006714#>.
6. Foidart JM, Emonts P. Physiopathologie de la prééclampsie. Université de Liège. [consulté le 06/11/2013]. Disponible à partir de: URL: <http://pro.gyneweb.fr/Sources/congres/jta/99/obs/preeclampsie.htm>.
7. Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. Groupe Hospitalier Cochin. Maternité Port-Royal, Université Paris Descartes.
8. Ness RB, Markovic N, Bass D, Harger G, Roberts JM. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2003;102:1366–71.
9. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). Am J Obstet Gynecol 2010;202(3):239.e1-239.e-10.

10. Bodnar L, Catov J, Simhan H, Holick MF, Powers RW, Roberts J. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-22.
11. Baker A, Haeri S, Camargo C, Espinola J, Stuebe A. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):5105-9.
12. Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. *BJOG* 2012;119:832-9.
13. Shand A, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis S, Green T. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:1593-8.
14. Cruikshank DP, Chan GM, Doerrfeld D. Alterations in vitamin D and calcium metabolism with magnesium sulfate treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1170-6.
15. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1436-40.
16. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:366.e1-6.
17. Yu CKH, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Journal of Human Hypertension* 2013;27:115-8.
18. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia : a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1365-70.

19. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45:153-9.
20. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement : comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006;52:1120-6.
21. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D : note de cadrage. 2013 [consulté le 23/12/2013] Disponible à partir de : URL: <[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)>.
22. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, Heyns W, De Moor P. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Clin Invest* 1981;67:589-96.
23. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336-41.
24. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:1059.
25. Janz T, Pearson C. Coup d'œil sur la santé : Niveaux de vitamine D dans le sang des canadiens. *Statistique Canada* 2013;82:624.
26. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;1:74-6.
27. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age : Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-92.

28. Goodwin AA, Mercer BM. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:973-8.
29. Shen JJ, Tymkow C, MacMullen N. Disparities in maternal outcomes among four ethnic populations. *Ethn Dis* 2005;15:492-7.
30. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3 : exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
31. Hillman LS, Haddad JG. Perinatal vitamin D metabolism. III. Factors influencing late gestational human serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:196-200
32. Wacker J, Schulz M, Frühauf J, Chiwora FM, Solomayer E, Bastert G. Seasonal change in the incidence of preeclampsia in Zimbabwe. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1998;77:712-6
33. Makhseed M, Musini VM, Ahmed MA, Monem RA. Influence of seasonal variation on pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39:196-9
34. Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG* 2001;108:1116-9.
35. Roberts J, Gammill H. Preeclampsia : recent insights. *Hypertension* 2005;46:1243-9.
36. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1.25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
37. Evans K, Bulmer J, Kilby M. Vitamin D and placental-decidual function. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2004;11:263.

38. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev* 2006;4:331-55.
39. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med* 2011;6:881-6.
40. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1.25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 1991;2:115-20.
41. Jablonski K, Chonchol M, Pierce G, Walker A, D Seals. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57:63-9.
42. Hoeck AD, Pall ML. Will vitamin D supplementation ameliorate diseases characterized by chronic inflammation and fatigue ? *Med Hypotheses* 2011; 76:208-13.
43. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts J. The Relationship of Hypovitaminosis D and IL-6 in Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:149.e1-7.
44. Cardus A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernandez E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006;69:1377-84.
45. Wei S-Q, Audibert F, Luo Z-C. Maternal plasma 25 hydroxyvit D levels, angiogenic factors and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:390.e1-6.
46. Braam LA, Hoeks AP, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women : a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004;91:373-80.
47. Haugen M, Brantsoeter AL, Trogstad L, Magnus P. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009;20:720-6.



48. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia : indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990;64:599-609.
49. Kruger EH. Use of vitamin D3 in hypertension in pregnancy in Germany. *Zentralbl Gynakol* 1957;79:1323–8.
50. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library 2012.
51. Ross A, Taylor C, Yaktin A, Del Valle H. Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium food and nutrition board. Institute of Medicine of the national academies 2011.
52. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:1911-30.
53. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Committee opinion No. 495. *Obstet Gynecol* 2011;118:197-8.
54. Hollis BW, Johnson D, Hulsey T, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011;26:2341-57.
55. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson CC et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy : a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:313-20.

56. Alioa J, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mickhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1952-8.
57. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:371-5.
58. Friedman WF. Vitamin D as a cause of the supravascular aortic stenosis syndrome. *Am Hearth J* 1967;73:718-20.
59. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
60. Rudnicki PM, Mlsted-Pedersen L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40:40-4.
61. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:27-32.
62. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW et al. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:556.e1-4.

## V. ANNEXES

### ANNEXE 1 : GRILLE DE LECTURE STANDARDISÉE POUR LA LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

L'information existe-t-elle pour chacune de ces 8 questions ?	La façon d'aborder la question est-elle correcte ?	Impact sur les conclusions
<b>1. Objectif</b> - Pronostic – évolution - Impact d'une intervention - Etiologie – causalité	- Y a-t-il une hypothèse ? - L'objectif principal est-il clairement défini ?	
<b>2. Type d'étude</b> - Essai contrôlé randomisé - Etude de cohorte - Etude cas-témoins - Etude transversale - Rapport de cas – série de cas	- Le type de l'étude est-il approprié à la question posée ? - S'agit-il du type d'étude apportant le niveau de preuve le plus élevé	- Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?
<b>3. Facteur(s) étudié(s)</b> - Exposition - Intervention  - Test diagnostique	Sont-ils bien décrits ? Comment sont-ils mesurés ? - Même méthode de mesure chez tous les sujets ? dans tous les groupes ? - Méthode à l'aveugle ? Y a-t-il une comparaison indépendante avec l'étalon ?	Sinon ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ? <i>Idem</i> Sinon ce biais menace-t-il la validité de l'étude ?
<b>4. Critère(s) de jugement</b>	Le critère de jugement est-il unique ? Si non, a-t-on défini un critère principal Comment sont-ils mesurés ? - <i>Idem</i> question 3 Tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ? En cas de critères multiples, les résultats sont-ils convergents ?	- <i>Idem</i> question 3 Si non, ceux qui ont été oubliés sont-ils importants ?
<b>5. Population source et sujets étudiés</b>	- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils précisés et pertinents ? - Y a-t-il des perdus de vue ? Si oui, leur nombre et leur répartition sont-ils précisés ? - Y a-t-il des non-réponses ? Comment ont-elles été prises en compte ? - A-t-on vérifié la robustesse des conclusions selon les hypothèses faites pour les non-réponses ? - Y a-t-il randomisation ? A-t-elle été effectuée correctement ? Les effectifs permettant de vérifier les caractéristiques des sujets inclus et leur bonne répartition sont-ils présentés ? - Les groupes diffèrent-ils par des caractéristiques autres	- Si des biais sont à craindre, pour chacune des questions précédentes, cela menace-t-il :  - la validité interne ?  - la validité externe ?

	<p>que les facteurs étudiés ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ?</li> <li>- Les perdus de vue sont-ils similaires aux sujets encore suivis ?</li> </ul>	
<b>6. Facteurs de confusion potentiels et biais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sont-ils tous envisagés ?</li> <li>- Sont-ils bien contrôlés ?</li> <li>- Biais d'information (de mesure, cf 3.) ?</li> <li>Erreurs différentielles ?</li> <li>Erreurs non différentielles ?</li> <li>- Biais de sélection ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si non, cela invalide-t-il l'étude ?</li> <li>- Situation rendant l'étude inexploitable, si importantes</li> <li>- Conclusion possible uniquement si résultat significatif</li> <li>- L'interprétation est-elle encore possible ?</li> </ul>
<b>7. Résultats</b> Type d'analyse utilisée ? Intervalles de confiance ?  Tests statistiques  - Si résultats positifs - Si résultats négatifs  Force de l'association  Cohérence externe	<p>Est-elle adaptée ?</p> <p>A-t-on privilégié la présentation des estimations accompagnées d'un intervalle de confiance ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisés uniquement pour les hypothèses indiquées au départ ?</li> <li>- Respect des conditions d'application ?</li> </ul> <p>- Cliniquement intéressant ?</p> <p>- Taille de l'échantillon suffisante (puissance) ?</p> <p>- Est-elle indiquée ?</p> <p>- L'indicateur choisi est-il pertinent ?</p> <p>- Peut-on vérifier les résultats à partir des données présentées ?</p> <p>Les résultats sont-ils cohérents</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec ceux obtenus par d'autres études épidémiologiques ?</li> <li>- avec ceux obtenus dans d'autres disciplines, par d'autres méthodes ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si non, peut-on les calculer à partir des données présentées ?</li> <li>- Le risque global d'erreur de première espèce est-il conservé ?</li> <li>- Si non, l'étude est-elle utile ?</li> <li>- Si insuffisant, l'étude est-elle utile ou non concluante ?</li> </ul>
<b>8. Conclusions des auteurs ?</b> Réponses aux questions ? Vérification de l'hypothèse ? Objectif atteint ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?</li> </ul>	<p>Les résultats sont-ils acceptables appliqués à la population source (validité) ?</p> <p>Les résultats peuvent-ils être extrapolés aux situations qui vous intéressent pour votre propre pratique (applicabilité) ?</p>

Source : Goichot B. et Meyer N., Guide de lecture critique d'article médical original (LCA), Faculté de médecine de Strasbourg ; Sept 2011.

## **RÉSUMÉ :**

La carence en vitamine D est un problème de santé publique. Elle touche approximativement un milliard de personnes dans le monde et les femmes enceintes ne sont pas épargnées. L'hypovitaminose D gravidique peut avoir des conséquences telles qu'une augmentation de l'incidence de la prématurité, du diabète gestationnel et de l'hypertension, ayant ainsi des répercussions sur l'évolution de la grossesse.

La pré-éclampsie, qui se caractérise par une hypertension et une protéinurie, est responsable de 50 000 à 70 000 morts maternelles par an dans le monde.

De ce fait, une carence en vitamine D peut-elle augmenter le risque de développer une pré-éclampsie pendant la grossesse ?

Afin de répondre à cette interrogation, notre mémoire s'est basé sur une lecture critique de quatre articles, puis d'une discussion autour de l'ensemble des données actuelles de la littérature scientifique.

Une étude a conclu qu'une concentration en 25 OH D inférieure à 50 nmol/L entre 24-26 semaines d'aménorrhées (SA) augmenterait de 3,2 fois le risque de développer une pré-éclampsie. Il a aussi été observé que la concentration en 25 OH D entre 15 et 20 SA était de 23% plus basse chez la femme développant une pré-éclampsie sévère. Il a également été établi que les femmes à carnation foncée, résidant dans des zones faiblement ensoleillées et à de hautes latitudes sont des populations plus à risque de carence en vitamine D et de pré-éclampsie.

La carence en vitamine D et le risque de pré-éclampsie sont très certainement liés. Les mécanismes physiopathologiques permettant de comprendre comment le manque de vitamine D favoriserait le développement de la pré-éclampsie restent encore non élucidés à ce jour mais de nombreuses pistes émergent et s'orientent vers une implication de la vitamine D au niveau vasculaire, immunitaire, et surtout génétique.

Une des solutions, selon certains experts, pour diminuer l'incidence de la pré-éclampsie est la supplémentation en vitamine D mais les recommandations actuelles ne sont pas adaptées et la plupart des femmes enceintes sont en insuffisance voire en carence. Une augmentation de la dose actuellement prescrite permettrait d'assurer un statut vitaminique normal et donc par ce biais, de diminuer l'incidence de la pré-éclampsie. Un changement des recommandations et des pratiques serait nécessaire dans les années à venir.

**MOTS CLES :** vitamine D, carence, pré-éclampsie, grossesse