

Vitamine D, obstétrique et prééclampsie

Vitamin D, obstetrics and preeclampsia

Alexandra Benachi*, Anne-Gael Cordier*, Marie Courbebaisse**, Jean-Claude Souberbielle***

En France, la prééclampsie survient dans 0,5 à 7 % des grossesses en fonction des facteurs de risque présentés par la patiente et de sa parité (1). Le problème prend encore plus d'importance à l'échelle mondiale. En effet, la prévalence de la prééclampsie est nettement plus élevée en Afrique où elle est en moyenne de 4 % dans la population générale, mais peut atteindre 18 % dans certaines ethnies (2). On estime que la prééclampsie est responsable dans le monde de 50 000 à 70 000 morts maternelles et de 50 000 crises d'éclampsie par an. Étant donné qu'il n'existe pas de traitement curatif, l'objectif est actuellement de tenter de prévenir sa survenue. De nombreuses médications ont été proposées pour cela, dont l'aspirine, le calcium, la vitamine C, la vitamine E, les donneurs de nitrates organiques (NO) et les acides gras polyinsaturés. La plupart des données sont discordantes quant à l'efficacité de ces divers traitements, qui sont actuellement prescrits en prévention secondaire et non en prévention primaire.

L'aspirine a été le traitement le plus étudié, il permet de réduire de façon significative le risque de récurrence lorsqu'il est administré précocement (au cours du premier trimestre), à doses suffisantes (entre 75 mg et 150 mg par jour) et chez des patientes ayant un risque élevé de récurrence (antécédent de prééclampsie et/ou de retard de croissance intra-utérin précoce [avant 32 SA] et sévère) [3]. Les données d'une étude rétrospective sont en faveur d'un effet bénéfique d'un traitement préventif antioxydant associant vitamine E et vitamine C (4).

Il est maintenant admis que la vitamine D joue un rôle dans de nombreux organes, et pas seulement dans le compartiment osseux. Qu'elle soit synthétisée par la peau, apportée par l'alimentation ou sous forme de supplément, la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse de *Vitamin D-Binding Protein* (DBP) jusqu'au foie où elle est

hydroxylée pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D). La 25(OH)D circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines. Elle entre dans les cellules des tubules proximaux rénaux. Grâce à une enzyme, la 1 α -hydroxylase (CYP27B1), la 25(OH)D est transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, qui est le métabolite actif de la vitamine D. La 1 α -hydroxylase est également exprimée dans de nombreux tissus autres que le rein (dont le tube digestif, la prostate, le cerveau, la peau, les vaisseaux, le pancréas, les cellules du système immunitaire et le placenta) [5]. Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la 25(OH)D et non par la mesure de la calcitriolémie. Il est admis qu'une concentration sérique de 25(OH)D < 25 nmol/l est associée à l'ostéomalacie chez l'adulte ou au rachitisme chez l'enfant. Chez l'adulte, une concentration inférieure à 50 à 80 nmol/l est considérée comme insuffisante pour une ossification optimale. L'insuffisance en vitamine D est ainsi définie depuis 2005 par des concentrations en 25(OH)D inférieures à 75 nmol/l (ou 30 ng/ml) [6]. Il existe de plus en plus de publications rapportant la proportion élevée du nombre de femmes en âge de procréer présentant un taux faible de 25(OH)D sérique. Une comparaison de la prévalence du déficit en vitamine D dans cette population d'un pays à l'autre est difficile en raison de la variation de la définition du déficit en vitamine D dans les différentes études. Il existe de nombreux rapports de différents pays soulignant la grande fréquence du déficit en vitamine D aussi bien chez les femmes à peau pigmentée que chez celles à peau claire, et chez les femmes peu exposées au soleil en raison du port de vêtements couvrants. Des données similaires sont retrouvées chez les femmes enceintes. Des études récentes montrent que 18 % des femmes enceintes en Angleterre, 25 % aux Émirats arabes unis, 80 % en Iran, 42 % au nord de l'Inde et 60 à 84 % des femmes non

* Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, université Paris-Sud, Clamart.

** Service de néphrologie et dialyses, hôpital Tenon, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

*** Explorations fonctionnelles rénales, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, université René-Descartes, Paris.

Mots-clés

Prééclampsie
Grossesse
Carence
Vitamine D

Points forts⁺

- » L'insuffisance en vitamine D est définie depuis 2005 par des concentrations en 25(OH)D inférieures à 75 nmol/l (ou 30 ng/ml).
- » À côté de ses effets bien connus sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D a également des effets sur l'immunomodulation, le contrôle de l'inflammation, de la pression artérielle (PA) par répression du gène de la rénine et de l'angiogénèse. La vitamine D favorise aussi l'insulinosécrétion et diminue la résistance à l'insuline. La vitamine D peut donc théoriquement interférer avec de nombreux mécanismes connus dans la prééclampsie : invasion trophoblastique et implantation, angiogénèse, immunomodulation, inflammation, régulation de la PA et contrôle de la protéinurie.
- » Il semble exister un lien entre déficit en vitamine D et prééclampsie, mais les résultats de la littérature récente sont contradictoires.

Highlights

- » *Vitamin D insufficiency is characterized, since 2005, by 25 OH concentration less than 75 nmol/l (or 30 ng/ml).*
- » *Besides its well known effect on phospho-calcic and bone metabolisms, vitamin D also plays a role in immune dysfunction, placental implantation, angiogenesis, excessive inflammation, hypertension and angiogenesis. Vitamin D could therefore interfere with many mechanisms involved in preeclampsia's pathogenesis including trophoblastic invasion and immunomodulation as well as blood pressure control and proteinuria.*
- » *Occurrence of preeclampsia seems to be linked to vitamin D deficiency but recent data in the literature are contradictory.*

Keywords

Preeclampsia
Pregnancy
Deficit
Vitamine D

occidentales aux Pays-Bas ont des concentrations en 25(OH)D inférieures à 25 nmol/l (7, 8).

À côté de ses effets bien connus sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D a également des effets sur l'immunomodulation, le contrôle de l'inflammation, le contrôle de la pression artérielle (PA) par répression du gène de la rénine et le contrôle de l'angiogénèse. La vitamine D favorise également l'insulinosécrétion et diminue la résistance à l'insuline (9). La vitamine D peut donc théoriquement interférer avec de nombreux mécanismes connus dans la pathogénie de la prééclampsie : invasion trophoblastique et implantation, angiogénèse, immunomodulation, inflammation, régulation de la PA et contrôle de la protéinurie (1).

La vitamine D joue également un rôle dans la régulation de la transcription et dans la fonction de gènes impliqués dans l'implantation du placenta donc, hypothétiquement, dans la première phase de la genèse de la prééclampsie (10). Il a été montré que le calcitriol, par l'intermédiaire du récepteur à la vitamine D (VDR), inhiberait l'expression et la sécrétion de l'hormone chorionique gonadotrophine (hCG). Dans la physiologie de la grossesse normale, l'augmentation de la production de calcitriol est nécessaire à l'augmentation du calcium maternel elle-même nécessaire à la demande fœtale (11). Chez les patientes présentant une prééclampsie, le calcitriol sérique est bas et l'hCG est élevée (12). Récemment, il a été montré une diminution de l'activité de la 1 α -hydroxylase dans le placenta des patientes ayant développé une prééclampsie, ce qui signifie que le placenta ne synthétiserait pas une quantité adéquate de 1,25(OH)2D (13). Chez les patientes développant une prééclampsie, il existerait donc des anomalies de la synthèse du calcitriol au sein même du placenta. Ces anomalies pourraient être accentuées par une insuffisance en 25(OH)D, la 25(OH)D étant le substrat (ou prohormone) pour la synthèse du calcitriol.

Peu d'études existent actuellement sur les relations entre vitamine D et complications de la grossesse. Dans une revue de la Cochrane, en 2011, De-Regil et al. concluent qu'il n'y a pas assez de données dans la littérature pour affirmer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse dans la prévention de la prééclampsie (14). Au cours

des 8 dernières années, les données accumulées tendent à remettre en question cette conclusion. La prééclampsie touche plus les patientes à peaux noires, qui sont également celles qui présentent le plus de déficit en vitamine D. De plus, il a été décrit une variation saisonnière de la prééclampsie identique à celle de la 25(OH)D (15). On peut donc imaginer une association entre le statut en vitamine D et la prééclampsie, même si son origine est bien évidemment multifactorielle.

Quelques études observationnelles, déjà relativement anciennes et portant sur de petits effectifs, ont suggéré une relation entre déficit en vitamine D et survenue d'une prééclampsie (16, 17). Une étude en 2007 portant sur un plus grand nombre de cas rapporte un risque de prééclampsie plus important en cas de déficit en vitamine D (1). Dans cette étude, 1 198 primipares ont été étudiées, 4,9 % ont développé une prééclampsie. Une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 37,5 nmol/l, avant 22 SA, était associée à un risque 5 fois plus élevé de développer une prééclampsie (OR : 5,0 ; IC₉₅ : 1,7-14,1) par rapport à une concentration supérieure à 75 nmol/l (indépendamment de l'ethnie, de la saison, de l'indice de masse corporelle [IMC] avant la grossesse et de l'âge gestationnel au moment du prélèvement). Depuis 1 an, 3 études observationnelles sont venues renforcer cette hypothèse. Baker et al. (18) en utilisant une étude cas-témoin nichée a montré qu'un déficit en vitamine D en milieu de gestation était associé à un risque augmenté de prééclampsie sévère. Une étude de Robinson et al. rapporte que les taux circulants de 25(OH)D sont significativement plus bas chez les patientes développant une prééclampsie précoce (EOSPE) [19]. Le taux de vitamine D jouerait également un rôle dans la croissance fœtale. Les fœtus seraient plus petits dans le groupe des patientes ayant présenté une EOSPE et déficitaires en vitamine D que dans le groupe sans déficit (20).

Une étude récente rapporte un résultat contradictoire, mais le groupe témoin, composé de patientes "à risque" de prééclampsie, est donc difficilement comparable à celui des études précédentes (21). Très récemment, une étude, réalisée sur des échantillons étudiés rétrospectivement, a montré que le taux de vitamine D totale (D2 + D3) n'était pas corrélé

à l'apparition d'une prééclampsie, contrairement aux taux de *Pregnancy Associated Plasma Protein-A* (PAPP-A) mesurés sur les mêmes échantillons (22). Deux études interventionnelles rapportent le rôle possible de la vitamine D dans la prévention de la prééclampsie, mais les patientes ont reçu de la vitamine D associée à des multivitamines. Dans la première, environ 900 UI par jour de vitamine D administrées à 20 SA permettaient une réduction du risque de prééclampsie de 32 % (IC₉₅ : 11-47 %) [23]. Dans la seconde, qui est une étude randomisée chez 400 patientes entre 20 et 24 SA, Marya et al. (24) ont donné 1200 UI par jour de vitamine D et 375 mg par jour de calcium versus pas de traitement et ont montré une réduction significative de la P dans le groupe traité, mais pas de diminution significative de la survenue d'une prééclampsie (6 versus 9 %). Dans cette étude (qui manque probablement de puissance), il n'existe aucune indication sur le taux de 25(OH)D obtenu à l'issue du traitement. Aucun groupe n'a été traité par vitamine D seule, ce qui aurait permis d'attribuer la baisse de la PA observée à la vitamine D et non au calcium. Dans une étude publiée récemment, Haugen et al. (25) ont montré sur une population de 23 423 primipares un rôle protecteur probable de la vitamine D vis-à-vis de la

prééclampsie (27 % de réduction de la prévalence dans le groupe avec un régime riche en vitamine D). Cependant, les auteurs restent prudents dans leur conclusion, car les patientes de l'étude sont norvégiennes et ont un régime de base riche en acides gras à chaînes longues qui pourraient interférer avec ce résultat. Dans cette étude, il n'a pas été possible de différencier les effets de la vitamine D et de ceux des acides gras.

Au vu de ces résultats, de nombreux experts de la vitamine D remettent en cause les doses recommandées en cours de grossesse. Il est maintenant clair que des doses de 400 UI par jour sont largement insuffisantes pour élever la concentration de 25(OH)D à une valeur supérieure à 50 nmol/l chez la majorité des femmes enceintes. Holick (6) et Hollis et al. (26) recommandent jusqu'à 4 000 UI par jour de vitamine D (3).

Une étude multicentrique française qui a commencé cette année devrait permettre de déterminer si les concentrations sériques de 25(OH)D au premier trimestre sont plus faibles chez les patientes qui vont présenter une prééclampsie en cours de grossesse. Ces résultats pourront servir de base à une étude portant sur le traitement préventif de la prééclampsie par vitamine D. ■

Références bibliographiques

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 Metab* 2007;92:3517-22.
2. Villar J, Bertran AP, Gulmezoglu M. Epidemiological basis for the planning of maternal health services. WHO/RHR 2001.
3. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004659.
4. Chappel LC, Seed PT, Briley AL et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
5. Fischer D, Schroer A, Lüdders D et al. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:80-4.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
7. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child* 2007;92:737-40.
8. Datta S, Alfaham M, Davies DP et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non European ethnic minority population-an interventional study. *BJOG* 2002;109:905-8.
9. Souberbielle JC, Prie D, Courbebaïsse M et al. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol* 2008;69:501-10.
10. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:263-71.
11. Barrera D, Avila E, Hernandez G et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;22:1-8.
12. Halhali A, Tovar Ar, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor 1 and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1828-33.
13. Fischer D, Schroer A, Lüdders D et al. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:80-4.
14. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD009218. Review.
15. Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of preeclampsia. *BJOG* 2001;108:1116-9.
16. 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.
17. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1436-40.
18. Baker AM, Haeri S, Camargo CA et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105-9.
19. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;336:e1-6.
20. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:556.e1-4.
21. Shand AW, Nassar N, Von Dadelnszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:1593-8.
22. Yu CKH, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2012;Feb 16.
23. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and preeclampsia: indications from a 50 year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990;64:599-609.
24. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:38-42.
25. Haugen M, Brantsøer AL, Trogstad L et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009;20:720-6.
26. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirement and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(6):371-5.