

Vitamine D et grossesse

Dre BÉATRICE EGGEL-HORT^a, Dre EMELINE MAISONNEUVE^{b,d}, Dre ELENA GONZALEZ RODRIGUEZ^c et Pr DAVID BAUD^d

Rev Med Suisse 2021; 17: 1774-8

Un déficit en vitamine D concerne plus de la moitié de la population générale. Une carence en vitamine D en cours de grossesse est associée à une augmentation du risque de complications comme les fausses couches. Les accouchements prématurés, la prééclampsie, le diabète gestationnel, le retard de croissance et le petit poids de naissance ainsi que les hémorragies du post-partum sont toutes des pathologies dont l'incidence semble augmentée lors d'hypovitaminose D. Cela pourrait être en lien avec la modification du système immunitaire lors de la grossesse, sur lequel la vitamine D joue un rôle modulateur. Ainsi, même si son effet bénéfique n'est pas clairement établi et que les évidences concernant le moment de son introduction manquent, une substitution en vitamine D devrait être proposée en préconceptionnel.

Vitamin D and pregnancy

Vitamin D deficiency affects more than half of the general population. During pregnancy vitamin D insufficiency is associated with a higher risk of complications such as an increased incidence of miscarriages. Preterm delivery, preeclampsia, gestational diabetes, growth retardation and low birth weight as well as postpartum hemorrhage are all pathologies whose incidence seems to be increased with hypovitaminosis D. This could be linked to the pregnancy changes of the immune system, on which vitamin D plays a well-known modulating role. Substitution, even if its benefit is not clearly established, should be considered as there are no side effects. Although lack of evidence regarding the timing of the introduction of treatment, substitution may be proposed before conception.

INTRODUCTION

En Suisse, le déficit en vitamine D (VitD) est fortement prévalent. En effet, 80% des adultes suisses présentent une insuffisance en VitD et 50% d'entre eux une carence en VitD.¹ Au 1^{er} trimestre de la grossesse, 46,5% des femmes enceintes présentent également une carence en VitD selon une étude multicentrique franco-belge.² Une concentration entre 30 et 100 ng/ml est considérée comme adéquate dans la population générale ainsi que chez les femmes enceintes.³ Une carence en VitD est définie par un taux de 25(OH) VitD inférieur à 20 ng/ml (tableau 1). Un taux entre 21 et 29 ng/ml est considéré comme insuffisant. Une valeur supérieure à 30 ng/ml (soit 75 nmol/l) est considérée comme optimale car elle permet le taux d'hormone parathyroïdienne le plus bas, et une diminution de la résorption osseuse.⁴

La VitD est une vitamine liposoluble dérivée du cholestérol synthétisée par la peau sous l'action du rayonnement ultraviolet (UV-B) du soleil. Elle peut également être apportée par l'alimentation sous 2 formes mais en faible quantité: la VitD₂ d'origine végétale et la VitD₃ contenue dans des produits d'origine animale, principalement les poissons gras.

Le statut en VitD est donc principalement affecté par des facteurs qui régulent sa production dans la peau (pigmentation, latitude, saison, âge, pollution, habitude vestimentaire, utilisation de protections solaires), ainsi que par des facteurs affectant son absorption ou son métabolisme. Par exemple, le faible taux en VitD chez les personnes obèses est expliqué par une dilution volumétrique de la VitD dans la masse grasseuse.⁵

La VitD comme d'autres hormones stéroïdes est étroitement liée à une protéine de liaison, la Vitamine D-Binding Protein (DBP) qui peut être stimulée par les œstrogènes.⁶ Au 3^e trimestre de la grossesse, le fœtus commence à calcifier son squelette, ce qui augmente les besoins en calcium de la mère. Cette demande nécessite la production de 1,25(OH) VitD₂ par les reins de la mère et le placenta.³ De nombreux essais cliniques ont cherché à établir une relation entre le taux de VitD et de multiples pathologies, dans des domaines variés, y compris pendant la grossesse. Ainsi, de nombreuses études ont évalué l'impact d'un déficit en VitD chez la mère sur l'incidence de fausses couches, de diabète gestationnel (DG), de prééclampsie (PE), d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin.

Leurs conclusions étant controversées, nous nous proposons dans cet article de faire le point sur la littérature actuelle.

FAUSSE COUCHE

Le système immunitaire joue un rôle important dans la fertilité, le processus d'implantation de l'embryon et la grossesse. Une régulation de la tolérance immunitaire maternelle envers le fœtus est indispensable. En réduisant les cytokines Th₁ et en favorisant les cytokines Th₂, la VitD rendrait le système immunitaire maternel plus sensible aux agents pathogènes, tout en diminuant les mécanismes de rejet.⁷

25(OH)D	Vitamine D: normes et équivalences ³	
	nmol/l	ng/ml
Carence	< 50	< 20
Insuffisance	50-75	21-29
Taux normal	> 75	> 30

^aService de gynécologie et obstétrique, Centre hospitalier du Valais Romand, 1951 Sion, ^bUniversité de Berne, Institute of Primary Health Care (BIHAM), 3012 Berne, ^cCentre interdisciplinaire des maladies osseuses, Service de rhumatologie, Département de l'appareil locomoteur, CHUV, 1011 Lausanne, ^dDépartement femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne
 béatrice.eggel-hort@hopitalvs.ch | emeline.maisonneuve@biham.unibe.ch
 elena.gonzalez-rodriguez@chuv.ch | david.baud@chuv.ch

Il a été constaté que les femmes infertiles testées avaient une insuffisance ou une carence en VitD statistiquement plus marquée.⁸ L'incidence de fausses couches à répétition (FCR) est approximativement de 1 à 2%. Chez environ 20% des femmes suivies pour FCR, des anomalies du système immunitaire sont détectées. Dans ces études, les données disponibles suggèrent qu'une hypovitaminose D pourrait être un contributeur aux changements immunologiques lors de FCR, et l'administration de VitD3 pourrait donc être une option à envisager dans ce groupe de patientes. Deux études randomisées et contrôlées rapportent une diminution des fausses couches chez les femmes avec supplémentation en VitD par rapport à celles sans supplémentation.^{9,10} Toutefois les résultats ne sont pas significatifs probablement en raison de petits effectifs.

DIABÈTE GESTATIONNEL

Le DG est associé à un ensemble de complications foeto-maternelles durant la grossesse, mais les conséquences se prolongent au-delà de celle-ci en augmentant le risque de développement ultérieur d'un diabète chez la mère et de complications métaboliques chez l'enfant. Les mécanismes physiologiques proposés menant au développement du DG sont une résistance à l'insuline exacerbée, combinée à une capacité de sécrétion d'insuline limitée, ainsi qu'à une inflammation systémique chronique contribuant à l'augmentation de la résistance à l'insuline.

Lacroix¹¹ a montré une association entre des niveaux inférieurs de 25(OH) VitD au 1^{er} trimestre et un risque augmenté de développer un DG au 2^e trimestre. Cette association serait partiellement liée à l'effet de la VitD sur la résistance à l'insuline. En effet, plusieurs études randomisées^{12,13} ont montré qu'une supplémentation en VitD diminuait significativement les taux de résistance à l'insuline, et ces conclusions ont été confirmées dans une méta-analyse de la revue *Cochrane* publiée en 2019. Celle-ci a montré que la supplémentation en VitD seule diminuait le risque de DG (RR: 0,51; intervalle de confiance à 95% (IC 95%): 0,27-0,97).¹⁴ Une supplémentation en calcium et VitD dès le diagnostic de DG améliorerait la glycémie et l'insulinémie.¹⁵

PRÉÉCLAMPSIE

La PE est l'une des causes principales de morbidité et mortalité maternelles. Elle est définie par l'apparition d'une hypertension artérielle après 20 semaines d'aménorrhée (SA) associée à une protéinurie et/ou une atteinte d'organe unique (y compris le fœtus) ou multiple.¹⁶ Son incidence est de l'ordre de 5% et son étiologie est multifactorielle.

La VitD jouerait un rôle dans la pathogenèse de la PE grâce à ses propriétés modulatrices de l'inflammation et de l'immunité mais également en ayant un impact sur la tension artérielle par son effet sur l'homéostasie du calcium.

Les variations saisonnières de la PE suggèrent un rôle de la VitD et de la lumière du soleil. En effet, la PE a une incidence plus élevée en hiver et plus faible en été.¹⁷ Zhao, sur un collectif de plus 13 000 patientes, a montré une probabilité plus élevée

de PE sévère lors de déficit maternel en VitD à 23-28 SA (OR (Odds Ratio): 3,16; IC 95%: 1,77-5,65).¹⁸ Ces résultats sont confirmés dans une étude récente de 2021:¹⁹ une femme avec une 25(OH) VitD < 12 versus ≥ 30 ng/ml a 2,4 fois plus de risque de développer une PE avant 35 SA (IC 95%: 1,0-5,6).

Dans une méta-analyse de 2018,²⁰ les femmes présentant une carence en VitD < 20 ng/ml sont plus à risque de PE, avec une spécificité jusqu'à 90% pour une limite inférieure à 10,60 ng/ml.

Bien que les études soient en faveur d'une association entre un faible taux de VitD et la PE, celles évaluant l'effet d'une supplémentation sont contradictoires. Une revue systématique de 2017 n'a pas montré d'effet de la supplémentation en VitD dans la prévention de la PE,²¹ alors que la revue *Cochrane* de 2019 arrive à la conclusion que la supplémentation en VitD avec ou sans calcium durant la grossesse diminue probablement le risque de PE (RR: 0,48; IC 95%: 0,30-0,79; 4 études, 499 femmes, niveau de preuve modéré).

Cependant, la posologie et l'âge gestationnel idéal pour l'initiation du traitement restent à déterminer. En effet, comme pour l'aspirine, un début précoce pourrait avoir un effet plus marqué.

ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

L'accouchement prématuré est défini par une naissance avant 37 SA et contribue à la mortalité et la morbidité néonatales. La VitD pourrait agir sur le risque d'accouchement prématuré par différents mécanismes. Elle régulerait le système immunitaire et inhiberait l'inflammation en limitant les cytokines inflammatoires, y compris le TNF α , l'IFN γ (interféron gamma), l'IL-6 (interleukine 6), tout en favorisant la libération de peptides antimicrobiens placentaires.²² La VitD régule également la libération de calcium dans les cellules myométriales. Une méta-analyse de 2013²³ a démontré un risque accru de vaginose bactérienne chez les femmes enceintes ayant de faibles taux de 25(OH) VitD. En diminuant la susceptibilité aux infections, la VitD pourrait être un facteur protecteur contre certaines causes infectieuses de ruptures prématurées des membranes.

Plusieurs études interventionnelles ont montré un bénéfice de la substitution. Singh et coll. en 2015²⁴ ont montré une diminution significative du risque d'accouchement prématuré quand un total de 2000 UI sont administrées entre 12 et 16 SA. Ces conclusions sont concordantes avec l'étude de Wagner²⁵ qui a montré qu'une VitD supérieure à 20 ng/ml diminue le risque d'accouchement prématuré et qu'une supplémentation de 400 UI/j est nécessaire pour atteindre un taux de 40 ng/ml. Dans une méta-analyse, Zhou²⁶ démontre qu'une carence maternelle en VitD est associée à un risque accru de prématurité, tandis que la supplémentation en VitD réduit son risque de 43% (RR: 0,57; IC 95%: 0,36-0,91). Néanmoins, dans l'étude observationnelle prospective de Monier et coll. en 2019²⁷ incluant 2813 grossesses, il n'y a pas de corrélation entre concentration de VitD et augmentation d'accouchement prématuré à l'exception d'un sous-groupe de femmes à peau foncée (phototypes V à VI) avec des taux maternels de VitD < 20 ng/ml. Finalement, Palacios dans une

revue *Cochrane* se basant sur 7 études incluant 1640 femmes conclut qu'une supplémentation en VitD seule ne fait probablement que peu ou pas de différence dans le risque d'accouchement prématuré par rapport à l'absence d'intervention ou au placebo (RR: 0,66; IC 95%: 0,34-1,30).¹⁴ Toujours dans cette revue *Cochrane*, une supplémentation associant VitD et calcium pourrait augmenter le risque d'accouchement avant 37 SA (RR: 1,52; IC 95%: 1,01-2,28; 5 essais, 942 femmes, faible niveau de preuve) par rapport au placebo.

RETARD DE CROISSANCE ET PETIT POIDS DE NAISSANCE

Les études sur l'association entre VitD et retard de croissance intra-utérin montrent des résultats contradictoires.^{1,2,28} Néanmoins, la revue *Cochrane*¹⁴ conclut qu'une supplémentation réduit probablement le risque d'avoir un nouveau-né ayant un faible poids à la naissance (moins de 2500 g; RR: 0,55; IC 95%: 0,35-0,87) par rapport aux femmes ayant reçu un placebo ou aucune intervention.

HÉMORRAGIE DU POST-PARTUM

L'étude rétrospective récente de Christoph et coll.²⁹ sur 1382 grossesses montre une augmentation du risque d'hémorragie du post-partum (OR: 1,73; IC 95%: 1,10-2,69) et de rétention placentaire (OR: 1,98; IC 95%: 1,07-3,60) chez les patientes avec déficit en VitD. Ce résultat est concordant avec les conclusions de la revue *Cochrane* de 2019,¹⁴ avec comme limitation le faible nombre d'études sur le sujet.

Concernant le mécanisme, l'hypothèse évoquée est celle d'une faiblesse musculaire en cas de VitD abaissée. On peut encore relever que les troubles de la coagulation sont favorisés par l'hypocalcémie, bien que celle-ci ne soit pas vraiment observée dans un contexte d'hypovitaminose D simple.

CONCLUSION

La carence en VitD est fréquente dans la population générale, ainsi qu'en cours de grossesse, mais sa substitution n'améliore

pas toujours l'issue obstétricale étudiée. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour comprendre ces résultats parfois discordants. De nombreux facteurs influencent les dosages de VitD qui peut varier ainsi en fonction de la population étudiée, des saisons, de la localisation, etc. Les dosages de VitD2 ou VitD3 varient d'une étude à l'autre ainsi que le protocole de substitution. Le moment de l'introduction de la substitution joue certainement un rôle important et fera l'objet de prochaines études.

Cependant, au vu des différents risques associés à la présence d'une hypovitaminose D et à l'absence de risque lié à son administration, celle-ci est à envisager même si son impact peut être limité. Une substitution quotidienne de 600 à 800 UI pourrait être proposée selon les différentes recommandations suisses de l'OSAV (Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires) et de la Société suisse de nutrition. Les compléments multivitaminiques communément prescrits lors de la grossesse contiennent entre 500 et 800 UI. Une optimisation des réserves en VitD en préconceptionnel déjà, à l'image de l'acide folique, pourrait diminuer le risque d'événements indésirables en cours de grossesse, en particulier si celle-ci est à haut risque.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les recommandations de substitution de vitamine D (VitD) en cours de grossesse sont limitées en raison d'études contradictoires
- Une supplémentation en vitamine D3 est à envisager en cas de fausses couches à répétition, de facteur de risque de retard de croissance intra-utérin, de diabète gestationnel, d'accouchement prématuré ou de prééclampsie
- L'introduction de supplémentation en VitD devrait être envisagée en préconceptionnel (600-800 UI/j)

1 Lang PO. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? *NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie* 2013;13:63-70.
 2 Vivanti AJ, Monier I, Salakos E, et al. Vitamin D and Pregnancy Outcomes: Overall Results of the FEPED Study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49:101883.
 3 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
 4 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of Optimal Vitamin D Status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
 5 Drincic AT, Armas LAG, van Diest EE,

Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity* 2012;20:1444-8.
 6 Tsuprykov O, Chen X, Hoher CF, et al. Why Should We Measure Free 25(OH) Vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;180:87-104.
 7 **Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höyneck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients* 2020;12:1432.
 8 Ikemoto Y, Kuroda K, Nakagawa K, et al. Vitamin D Regulates Maternal T-Helper Cytokine Production in Infertile Women. *Nutrients* 2018;10:E902.
 9 Ibrahim ZM, Madany EH, Abdel Aal RM, El Biely MM. Role of 1,25-Dihydroxyvitamin D (Vitamin D3) as

Immunomodulator in Recurrent Missed Miscarriage. *Middle East Fertil Soc J* 2013;18:171-6.
 10 Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent Pregnancy Loss and Vitamin D: a Review of the Literature. *Am J Reprod Immunol* 2018;80:e13022.
 11 Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower Vitamin D Levels at First Trimester Are Associated with Higher Risk of Developing Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Diabetol* 2014;51:609-16.
 12 Zhang Q, Cheng Y, He M, et al. Effect of Various Doses of Vitamin D Supplementation on Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. *Exp Ther Med* 2016;12:1889-95.
 13 Shahgheibi S, Farhadifar F, Pouya B. The Effect of Vitamin D Supplementation

on Gestational Diabetes in High-Risk Women: Results from a Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Res Med Sci* 2016;21:2.
 14 *Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D Supplementation for Women During Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD008873.
 15 Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of Calcium-Vitamin D Co-Supplementation on Glycaemic Control, Inflammation and Oxidative Stress in Gestational Diabetes: a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Diabetologia* 2014;57:1798-806.
 16 Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.

- 17 TePoel MRW, Saftlas AF, Wallis AB. Association of Seasonality with Hypertension in Pregnancy: a Systematic Review. *J Reprod Immunol* 2011;89:140-52.
- 18 Zhao X, Fang R, Yu R, et al. Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients* 2017;9:138.
- 19 Gernand A, Simhan H, Baca K, Caritis S, Bodnar L. Vitamin D, Pre-Eclampsia, and Preterm Birth Among Pregnancies at High Risk for Pre-Eclampsia: an Analysis of Data from a Low-Dose Aspirin Trial. *BJOG* 2017;124:1874-82.
- 20 Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavari F. Association of Vitamin D Level and Vitamin D Deficiency with Risk of Preeclampsia: a Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57:241-7.
- 21 Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, et al. The Role of Vitamin D in Pre-Eclampsia: a Systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:231.
- 22 Olmos-Ortiz A, Noyola-Martínez N, Barrera D, et al. IL-10 Inhibits While Calcitriol Reestablishes Placental Antimicrobial Peptides Gene Expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;148:187-93.
- 23 Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association Between Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Pregnancy and Neonatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
- 24 Hariharan C, Bhaumik D, Singh J. Role Of Vitamin D in Reducing the Risk of Preterm Labour. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015;4:86-93.
- 25 Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. Post-Hoc Analysis of Vitamin D Status and Reduced Risk of Preterm Birth in two Vitamin D Pregnancy Cohorts Compared with South Carolina March of Dimes 2009-2011 Rates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155(Pt B):245-51.
- 26 Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB. Vitamin D and Risk of Preterm Birth: Up-To-Date Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies: Vitamin D and Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:247-56.
- 27 Monier I, Baptiste A, Tsatsaris V, et al. First Trimester Maternal Vitamin D Status and Risks of Preterm Birth and Small-For-Gestational Age. *Nutrients* 2019;11:E3042.
- 28 Chen YH, Fu L, Hao JH, et al. Maternal Vitamin D Deficiency During Pregnancy Elevates the Risks of Small for Gestational Age and Low Birth Weight Infants in Chinese Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1912-9.
- 29 Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. High Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency During the First Trimester in Pregnant Women in Switzerland and Its Potential Contributions to Adverse Outcomes in the Pregnancy. *Swiss Med Wkly [En ligne]*. 2020 [cited 2021 Aug 21]. Disponible sur : doi.emh.ch/smw.2020.20238.

* à lire

** à lire absolument