

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن  
باديس مستغانم  
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2021

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

*Kara Fatiha & Belhacene Chahinez*

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

THÈME

**L'effet de la carence en vitamine D  
sur la femme enceinte hypertendue  
« pré-éclampsique »**

Soutenue publiquement le 08 juillet 2021

DEVANT LE JURY

<b>Président</b>	M. Benabdelmoumen D	MCA	U. Mostaganem
<b>Encadreur</b>	M. Dahmouni S	MAA	U. Mostaganem
<b>Examineur</b>	Mme. Bengharbi Z	MCB	U. Mostaganem

*Thème réalisé au Laboratoires ARJOU CHIFAA de Mostaganem*

Année universitaire : 2020/2021

## ***DEDICACES***

*Nous dédions cet humble travail avec sincérité, fierté et joie :*

*"A DIEU le tout puissant "*

*Qui nous a donné le courage de mener à bout ce mémoire*

*Tu as exaucé l'une de nos plus grandes supplications, gloire te soit rendue.*

*A nos chers parents "*

*Qui ont œuvré pour notre réussite de par leur amour,*

*leur confiance, tous les sacrifices consentis et leur précieux conseils,*

*pour toute leur assistance et présence dans notre vie.*

*Chahinez : "A mes chers frères Tarik et Amine "*

*Merci d'être toujours là à me protéger, à me soutenir et à me pousser vers le haut*

*Vous êtes les meilleurs frères au monde je vous aime fort*

*Fatiha : " A mes chers frères Imad Eddine, Oussama et Abdalilah et ma sœur Rayhane*

*Les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous*

*Merci pour votre présence, votre encouragement et*

*Surtout pour votre grande compréhension*

*"A nos chers amis "*

*Parce que sans vous la vie n'a plus tout son charme.*

*A toutes les amies et personnes qui nous sont chères*

## ***Remerciements***

En préambule à ce mémoire, on souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

**A notre encadreur, le professeur Dahmouni Saïd,**

Pour m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire,

Pour votre encadrement exemplaire,

Pour votre disponibilité sans faille et pour le temps que vous m'avez consacré à relire et

Améliorer notre travail,

Pour tout ceci, et bien plus encore, je vous suis très reconnaissantes.

**A notre président de jury, Dr madame Bengharbi Zineb**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de votre aide, ainsi de votre  
disponibilité sans faille, soutien et confiance.

***Au Pr Benabdelmoumen Djilali***

Pour votre présence et votre aide

Pour avoir pris de votre temps afin de participer à ce jury

# Table des matières

Introduction général.....	01
<b>1. La vitamine D .....</b>	<b>02</b>
<b>1.1. Définition.....</b>	<b>02</b>
<b>1.2. Source de la vitamine D.....</b>	<b>03</b>
<b>1.2.1. La synthèse cutanée (au niveau de la peau) .....</b>	<b>03</b>
<b>1.2.2. Les sources alimentaires.....</b>	<b>05</b>
<b>1.3. Métabolisme de la vitamine D et sa distribution.....</b>	<b>07</b>
<b>1.4. La distribution .....</b>	<b>08</b>
<b>1.5. La régulation du métabolisme de la vitamine D.....</b>	<b>09</b>
<b>1.6. Le Stockage de la vitamine D.....</b>	<b>10</b>
<b>1.7. Le catabolisme de la vitamine D .....</b>	<b>10</b>
<b>1.8. Le récepteur de la vitamine D.....</b>	<b>11</b>
<b>1.9. Le dosage de la vitamine D.....</b>	<b>11</b>
<b>1.10. Les rôles physiologiques de la vitamine D .....</b>	<b>12</b>
<b>1.10.1. Effet sur l'organisme.....</b>	<b>12</b>
<b>1.10.2. Les effets classiques de la vitamine D.....</b>	<b>12</b>
<b>1.10.3. Les Effets non classiques de la vitamine D.....</b>	<b>14</b>
<b>1.10.3.1. Vitamine D et fonction musculaire.....</b>	<b>14</b>
<b>1.10.3.2. Vitamine D et cancers.....</b>	<b>15</b>
<b>1.10.3.3. Vitamine D et système immunitaire.....</b>	<b>15</b>
<b>1.10.3.4. Vitamine D et syndrome métabolique .....</b>	<b>16</b>
<b>1.10.3.5. Effet sur le système nerveux central .....</b>	<b>16</b>
<b>1.10.3.6. Effet immuno-modulateur.....</b>	<b>16</b>
<b>1.10.4. Effets anti-infectieux .....</b>	<b>17</b>
<b>2. La grossesse.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Généralité.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. Les phases de la grossesse.....</b>	<b>18</b>

2.2.1.	La période péri-implantaire .....	18
2.2.2.	La période embryonnaire ou d'organogenèse.....	18
2.2.3.	La période fœtale.....	19
1.1.	La physiologie de la reproduction.....	19
1.1.1.	La phase folliculaire ou période pré-ovulatoire.....	19
1.1.2.	La formation d'un nouvel organe .....	20
1.1.2.1.	Le placenta.....	20
1.1.2.2.	L'implantation.....	20
1.2.	La circulation du placenta.....	23
1.2.1.	Les fonctions placentaires.....	24
1.2.1.1.	La fonction nutritive.....	24
1.2.1.2.	La fonction d'épuration.....	24
1.2.1.3.	La fonction immunologique.....	24
1.2.1.4.	La fonction endocrine.....	25
1.2.2.	Les hormones placentaires humaines.....	25
1.2.2.1.	Les hormones stéroïdes.....	25
1.2.2.2.	La progestérone.....	25
1.2.2.3.	Les oestrogènes.....	26
1.2.2.4.	Les hormones protéiques ou polypeptidiques.....	26
1.2.2.5.	L'hormone lactogène placentaire.....	27
1.3.	Pathologie lié à la grossesse.....	28
1.3.1.	La pré-éclampsie.....	28
1.3.1.1.	Les différentes formes de pré-éclampsie.....	28
1.3.1.2.	La physiologie de la pré-éclampsie.....	29
3.	Vitamine D et grossesse.....	32
3.1.	Métabolisme de la vitamine D au cours de la grossesse.....	32
3.2.	L'impact de la vitamine D en cas de pré-éclampsie .....	33
3.3.	La supplémentation de la vitamine D au cours de la grossesse.....	36
3.4.	La vitamine D et le développement de l'enfant.....	37

<b>4.</b>	<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1.</b>	<b>Objectif.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2.</b>	<b>Lieu d'étude.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3.</b>	<b>Population étudiée.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4.</b>	<b>Etude épidémiologique.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4.1.</b>	<b>Questionnaire individuel.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4.2.</b>	<b>Prélèvement sanguin.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5.</b>	<b>Les techniques de dosage.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5.1.</b>	<b>Dosage de vitamine D par la méthode d'HPLC.....</b>	<b>39</b>
<b>4.6.</b>	<b>Principe de calcul.....</b>	<b>39</b>
<b>4.7.</b>	<b>Protocole de dosage.....</b>	<b>40</b>
<b>4.7.1.</b>	<b>Prélèvement de la vitamine D.....</b>	<b>40</b>
<b>5.</b>	<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2.</b>	<b>Discussion général.....</b>	<b>42</b>
	<b>conclusion.....</b>	<b>47</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>48</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**1,25(OH)D** : La 1,25 dihydroxyvitamine D : Calcitriol

**HTA** : Hypertension artérielle.

**VDBP** : Vitamin D binding protein

**PE** : Pré-éclampsie

**SA** : Semaine d'aménorrhée

**PTH** : Parathyroid hormone

**HCG** : Gonadotrophine chorionique humaine

# Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structure moléculaire de la vitamine D2 et la vitamine D3 .....	02
<b>Figure 2</b> : L'origine endogène de la vitamine D3.....	04
<b>Figure 3</b> : Synthèse de la vitamine D .....	08
<b>Figure 4</b> : La régulation du métabolisme de la vitamine D.....	10
<b>Figure 5</b> : Les effets classiques de la vitamine D.....	14
<b>Figure 6</b> : Schéma du placenta .....	21
<b>Figure 7</b> : Représentation schématique de la villosité chorale humaine.....	22
<b>Figure 8</b> : Les changements des concentrations plasmatiques des hormones au cours de la grossesse.....	27
<b>Figure 9</b> : Taux de la vitamine D chez les différents cas : femmes non enceintes, femmes hypertendues, femmes enceintes, femme enceintes hypertendues.....	41

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Classification de Fitzpatrick pour les types de peau.....	04
<b>Tableau 2</b> : Aliments contenant naturellement de la vitamine D.....	06
<b>Tableau 3</b> : l'impact de la carence en vitamine D sur la mère et le nourrisson.....	33
<b>Tableau 4</b> : Taux de la vitamine D chez les différents cas : femmes non enceintes, femmes hypertendues, femmes enceintes, femme enceintes hypertendues.....	41

## ***RESUME***

La vitamine D est essentielle à la santé humaine en général et en particulier aux futures mères et leurs enfants. Malgré le nombre d'études en lien avec cette vitamine, qui est considérée comme hormone, a augmenté de façon exponentielle ces dernières années, ses effets, interactions physiologiques et modes d'actions précises nécessitent plus de lumière. En particulier durant la grossesse la vitamine D joue un rôle primordial dans la croissance et le bon développement du fœtus en prévenant de différentes pathologies tel que la pré-éclampsie qui est un risque majeur et une cause de morbidité et mortalité chez la femme enceinte. L'impact de la vitamine D chez la femme enceinte pré-éclamptique a été basé par des hypothèses inflammatoires et des maladies cardiovasculaires, en effet chez les femmes pré-éclamptiques une diminution de l'activité du 1 alpha hydroxylase peut expliquer la faible concentration de 1,25 OH 2D ainsi que d'autres facteurs. La littérature scientifique affirme que de faibles concentrations sanguines de vitamine D chez les femmes enceintes ont été associées à des complications de grossesse.

L'objectif de notre recherche est de faire une mise au point sur l'importance de la vitamine D au cours de la grossesse.

Les résultats de cette étude révèlent une présence d'une altération du métabolisme de la vitamine D durant la grossesse et chez la femme enceinte présentant une pré-éclampsie avec une carence à des valeurs de vitamine D inférieure à 10 ng/ml. Ils montrent également que la carence en vitamine D est courante chez les femmes enceintes et qu'il y'a un rapport dose-effet chez les femmes enceintes hypertendues.

Il est difficile de conseiller, surtout pour une femme enceinte, une supplémentation en vit D seule ou en combinaison avec du calcium ou d'autres vitamines ou minéraux.

La supplémentation des femmes enceintes en vitamine D seule réduit probablement le risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, d'insuffisance pondérale à la naissance et le risque d'hémorragie du post-partum grave.

**Mots clés:** carence, vitamine D, grossesse, pré-éclampsie.

## Abstract

Vitamin D is essential to human health in general and in particular to pregnant women and their fetuses. Although the number of studies related to this vitamin, which is considered as a hormone, has increased exponentially in recent years, its effects, physiological interactions and precise modes of action need to be highlighted. Particularly during pregnancy, vitamin D plays an important role in growth and development of the fetus by preventing various pathologies such as pre-eclampsia which is a major risk and cause of morbidity and mortality in pregnant women records. The impact of vitamin D in pre-eclamptic pregnant women has been based on inflammatory hypotheses and cardiovascular diseases, in fact, in pre-eclamptic women a decrease in the activity of 1 alpha hydroxylase may explain the low concentration of 1,25 OH 2D and other factors. The scientific literature states that low blood levels of vitamin D in pregnant women have been associated with pregnancy complications.

However, the objective of our research is to provide an update on the importance of vitamin D during pregnancy.

The results of this study reveal that the presence of altered vitamin D metabolism during pregnancy and especially in pre-eclamped vit D deficient pregnant women where values are below 10 ng/ml. These results also show that vitamin D deficiency is common in pregnant women and there is a dose-response relationship in hypertensive pregnant women.

It is difficult to advise, especially for a pregnant woman, supplementation with vit D alone or in combination with calcium or other vitamins or minerals.

Supplementation of pregnant women with vitamin D alone probably reduces the risk of preeclampsia, gestational diabetes, low birth weight, and severe postpartum haemorrhage.

**Key words:** deficiency, vitamin D, pregnancy, pre-eclampsia,

# Introduction général

L'apport en vitamine D est très important au cours de la grossesse et l'allaitement. A des valeurs optimales, des complications gravidiques et néonatales sont prévenues. La vitamine D assure une bonne évolution de la masse minérale osseuse de l'enfant tout au long de la vie. Plusieurs recherches ont dévoilé la relation entre un apport bas en vitamine D et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale.

L'importance de la vitamine D est connue de longue date. Il s'agit d'une vitamine liposoluble jouant un rôle primordial dans l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux. Elle est également importante dans plusieurs fonctions : Immunitaire, la différenciation cellulaire, la croissance osseuse et la réduction de l'inflammation ... (**Hovedenak et Haram., 2012**).

Le statut vitaminique D devrait être une préoccupation chez les femmes enceintes vu que son déséquilibre est un facteur de risque du mauvais développement fœtal, du système immunitaire et osseux, le diabète gestationnel et la pré-éclampsie et le diabète gestationnel ainsi que d'autres sont des complications de la grossesse bien connue (**Christian et Tielsch., 2012**).

L'hypertension artérielle (Pré-éclampsie) durant la grossesse est la cause principale de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale. Le risque de cette pathologie est à la fois pour la mère et pour l'enfant. La Pré-éclampsie au cours de la grossesse perturbe la croissance du fœtus et son bon développement, ce qui incite à avoir un bon suivi médical durant la grossesse pour un diagnostic (**Mounier et al., 2016**).

Dans ce manuscrit on abordera quelques généralités concernant la vitamine D : structure, source, métabolisme...Et par la suite, on parlera de la grossesse et d'une pathologie lié : la pré-éclampsie, avec ses différentes formes et son origine et sa physiopathologie. En dernier, on aura l'impact de de la vitamine D au cours de la grossesse en cas de pré-éclampsie et l'intérêt de la supplémentation chez la femme enceinte.

L'objectif de notre recherche est de faire une mise au point sur la place de la vitamine D au cours de la grossesse.



# **Chapitre 1 : Synthèse**

## bibliographique

## 1. La vitamine D :

### 1.1 Définition :

Les vitamines sont des substances organiques dépourvues de valeur énergétique mais nécessaire à un grand nombre de processus physiologiques dans notre organisme.

On distingue deux vitamines que le corps humain ne peut pas synthétiser la vitamine D (vit D) et K (**Potier de corcy et Frelut., 2003**).

La vit D appartient au groupe de Stérols par sa structure et ses fonctions, elle est composée d'un groupe de 5 stérols distincts, numérotés de 1 à 5.

On reconnaît plusieurs vitamines D : Les vitamines : D1, D2, D3, D4 et D5.

Les plus connues et utilisées sont :

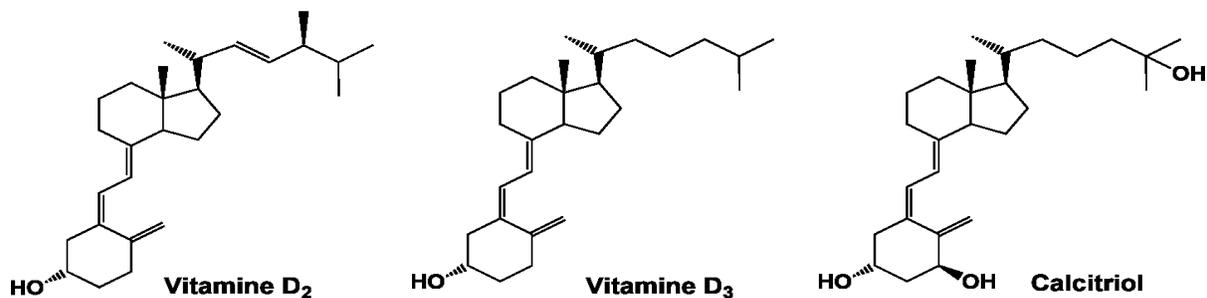
La vitamine D3 ou cholécalciférol et la vitamine D2 ou ergocalciférol (**Landrier., 2014**).

La structure chimique des vitamines D2 et D3 :

La vitamine D2 : dérivé de stérol végétal nommé ergostérol nommée d'ergocalciférol, apportée par alimentation (végétaux et champignons) ou supplémentation en vit D.

La vitamine D3 (cholécalciférol) : c'est un sécostéroïde, synthétisée au niveau de la peau, apportée par voie orale (alimentation animale ou médicaments) (**Gulland., 2009**).

La différence entre la vitamine D2 et la vitamine D3 est la structure de leur chaîne latérale. La vitamine D2 possède un groupement méthyle et une double liaison supplémentaires (**Vatan., 2011**). (Figure1)



**Figure 1** : Les structures chimiques de la vitamine D (**Landrier., 2013**).

## **1.2.Source de la vitamine D :**

### **1.2.1. La synthèse cutanée (au niveau de la peau) :**

Une source principale de la vit D. La synthèse de la vitamine D3 s'effectue au niveau de la peau à partir de la provitamine D3 (7-dehydrocholestérol) qui sous l'influence du rayonnement ultraviolet B (UVB) se transforme en pré-vitamine D3. Ensuite, l'effet de la chaleur intervient pour transformer la pré-vitamine D3 en vitamine D3.

A certaines conditions d'exposition cutanée et avec l'âge, la quantité de la vit D produite diminue, on cite :

Durée d'exposition solaire, Tranche horaire, Saison, Latitude, Habillement, Pigmentation de la peau, Utilisation d'écrans solaires, Pollution de l'air, Poids, Age.

Pour expliquer le phénomène de diminution de la quantité de la vitamine prenant l'exemple de l'Age :

La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge. Cela revient à la Mélanine qui est un pigment de la peau constituant un écran solaire naturel, plus le pigment est présent plus la synthèse de la vit D sous l'effet des UVB est réduite.

Néanmoins, la prédominance de l'insuffisance en vit D est paradoxalement élevée dans les pays très ensoleillés à cause d'un excès de protection.

Retenons qu'une exposition prolongée au soleil n'entraîne pas des niveaux toxiques de vitamine D, du fait de la conversion possible de la pré-vitamine D3 et de la vitamine D3 en formes inactives (**Alilou et al.,2013**).

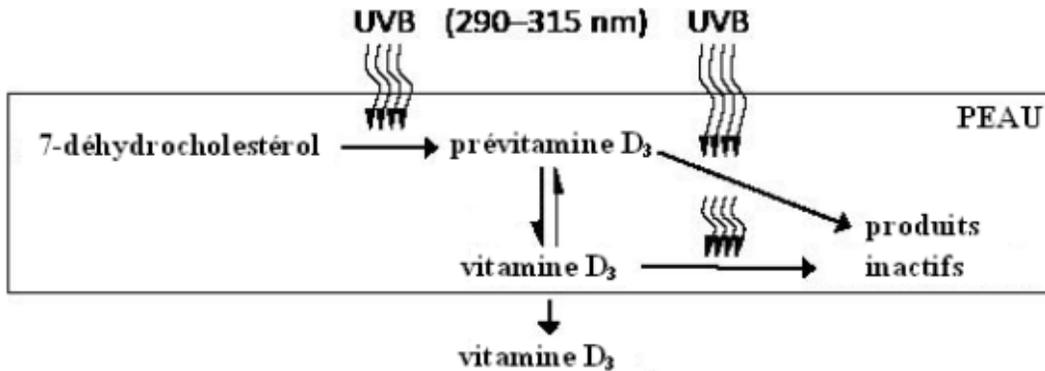


Figure 2 : L'origine endogène de la vitamine D3 (Teslaras ans Weinstock., 2011).

Les phototypes au niveau de la peau vont permettre de classer les individus selon la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick).

Tableau 1 : Classification de Fitzpatrick pour les types de peau (Vincent *et al.*, 2011).

Type de peau	Caractéristiques typiques	Capacité à bronzer
<b>I</b>	Peau très pâle ; cheveux roux ou blonds ; yeux bleus/verts ; taches de rousseur	Brûle toujours, ne bronze jamais
<b>II</b>	Peau très claire ; cheveux roux ou blonds ; yeux bleus, noisette ou verts	Brûle facilement, bronze difficilement
<b>III</b>	Peau claire ; toute couleur de cheveux et d'yeux	Brûle parfois légèrement, bronze progressivement
<b>IV</b>	Peau mate	Ne brûle que très légèrement, bronze facilement
<b>V</b>	Peau foncée	Brûle rarement, bronze facilement vers une teinte sombre
<b>VI</b>	Peau très foncée ou noire	Ne brûle jamais, bronze systématiquement et très facilement vers une teinte sombre

- Chez un individu à la peau claire (phototype II-III), une exposition de 10 à 15 minutes du corps entier en été produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D (**Holick and Tchen., 2008**).
- A présent, on admet qu'une exposition des bras et des jambes aux UVB de 5 à 30 minutes entre 10 h et 15 h deux fois par semaines est suffisante (**Holick., 2011**).
- Les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition plus long allant jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair (**Amstutz et al., 2011**).

### 1.2.2. Les sources alimentaires :

La vitamine D se retrouve dans notre alimentation sous deux formes :

La vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalférol) (**Landrier., 2014**).

On retrouve la vit D dans certains poissons tels que les poissons gras, et dans le jaune d'œuf.

Néanmoins, la quantité de la vit D dans ces produits est très rarement suffisante pour subvenir aux besoins nutritionnels recommandés.

Une autre source très riche en vit D, l'huile de foie de morue utilisée dans le traitement du rachitisme.

On retrouve de très faibles concentrations de vit D dans les viandes, abats, champignons. Et aussi dans certains laits et produits laitiers enrichis (**Landrier., 2014**) (**Tonson et al., 2012**).

Tableau 2 : Les Aliments riches en vitamine D (Landrier., 2014) (Tonson *et al.*, 2012).

Aliments	Teneur en vitamine D ( en UI pour 100g)
Huile de foie de morue	8500
Huile de flétan	200 000
Sardine	300
Saumon	650
Sole	60
Beurre	50
Margarine	300
Lait entier	1
Jaune d'œuf	220

Donc, la vitamine D3 provient de deux sources principales :

Exogène d'origine alimentaire et endogène issue de la synthèse cutanée.

La vitamine D2 sa principale source est exogène on la retrouve dans : les céréales, les champignons et les levures.

La synthèse cutanée de vitamine D3 est saturable vu que la quantité de vitamine D3 synthétisée par jour est d'environ 10000-15000 UI ne pouvant pas aller au-delà. Par contre au cas de l'absorption intestinale qui n'est pas saturable « plus on ingère de vitamine D, plus on en absorbe » (Souberbielle.,2013).

Pour récapituler, la source principale de vitamine D est la synthèse endogène qui devrait couvrir 2/3 des apports recommandés (environ 60%). Elle est plus faible l'hiver, du fait du plus faible ensoleillement (quantité UVB plus faible).

La synthèse endogène atteint le maximum entre 10h et 15h et pendant 5 à 15 minutes d'exposition par jour, sans crème solaire, environ 20 % de la surface corporelle permettent une synthèse suffisante de mai à septembre.

Cette synthèse est très variable et dépend de plusieurs paramètres (voir ci-dessus). Pour l'alimentation, 1/3 des besoins en vit D doit être couvert par cette dernière.

### 1.3. Métabolisme de la vitamine D et sa distribution :

La vit D synthétisée dans la peau (vitamine D3) ou provenant de l'alimentation et absorbée dans l'intestin grêle par les chylomicrons (vitamines D2 et D3), la vit D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la Vitamin D Binding Protein (VDBP), jusqu'au foie.

Au niveau du foie, se déroule une série de réactions :

- La vit D est hydroxylée sur le carbone 25, par une enzyme la 25- hydroxylase (CYP2R1) localisée dans les microsomes des cellules hépatiques, pour former la 25(OH) vit D (25-hydroxycholécalférol ou calcidiol).

- Cette réaction d'hydroxylation n'est pas régulée, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH) vit D formée est grande. (**Sourbielle *et al.*, 2009**) (**Adam and Hewison., 2010**) (**Mallet., 2010**).

La 25(OH) vit D formée est sous sa forme inactive. C'est une forme de réserve et une forme circulante de la vit D.

La 25(OH) vit D possède une demi-vie d'environ 2-4 semaines dans le sang, vu sa grande affinité pour sa protéine porteuse (**Huhtakangas *et al.*, 2004**).

- Ensuite, la 25(OH) vit D liée à la VDBP va être filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules des tubules contournés proximaux, grâce à un récepteur appelé « mégaline » qui permet l'endocytose du complexe 25(OH) vit D/VDRBP.

- Au niveau de la membrane interne des mitochondries de ces cellules, la 25(OH) vit D va être hydroxylé une 2eme fois sur le carbone 1 en position  $\alpha$  par une enzyme la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1), formant la 1,25(OH) 2 D (1,25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol) (**Guillaume *et al.*, 2009**).

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est la forme hormonale de la vit D la plus active. Avec une demi-vie de 4 heures environ et sa production quotidienne chez l'homme est estimée à 0,3 à 1 µg/j (Huhtakangas *et al*, 2004).

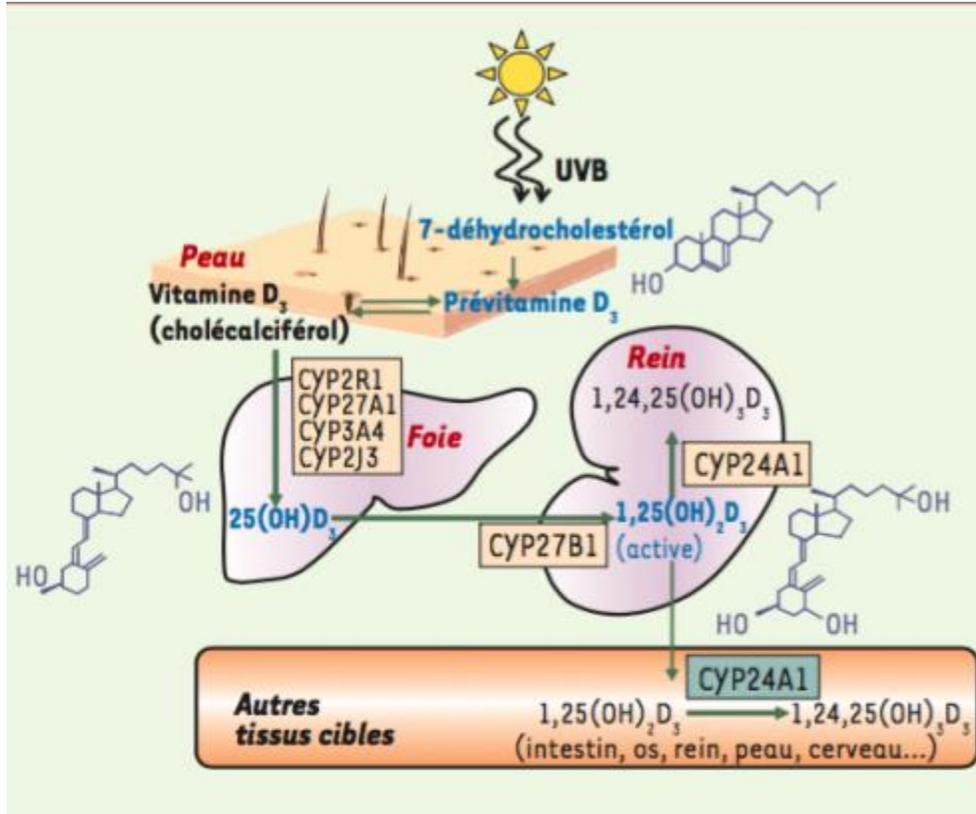


Figure 3 : Synthèse de la vitamine D (Sourbielle et Jean Claude., 2013) (Sourbielle *et al.*, 2008).

#### 1.4. La distribution :

La distribution varie selon la molécule. Le cholécalciférol, qui représente 65 % de l'ensemble de la vit D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75 %), Par contre, la 25OHD qui constitue environ 35 % de la vit D de l'organisme possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus) (Heaney *et al.*, 2009).

### 1.5. La régulation du métabolisme de la vitamine D :

C'est au niveau de l'enzyme  $1\alpha$ -hydroxylase rénale que s'effectue le contrôle de la concentration en vit D active. L'hydroxylation rénale est régulé par différents systèmes selon les besoins de l'organisme :

La PTH stimule l'expression de la  $1\alpha$ hydroxylase et donc la conversion de la 25OHD3 en 1,25OH2D3. A l'inverse, la vit D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes (**Bachetta., 2015**).

La calcitonine stimule l'expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase et celle de PTH (**Bachetta., 2015**).

L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe (**Bachetta., 2015**).

Le FGF 23, facteur libéré par l'os en croissance effectue un rétrocontrôle négatif (**Tonson et al, 2012**) sur la  $1\alpha$ -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase (**Bachetta et al., 2010**).

De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de 1,25OH2D3. A l'inverse, la vit D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte (**Tonson et al., 2012**).

Le taux de 1,25OH2D3 circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration (**Bachetta., 2015**).

D'autres hormones stimulent la production de 1,25OH2D3 telles que l'insuline, la prolactine ou l'hormone de croissance. (Figure 4)

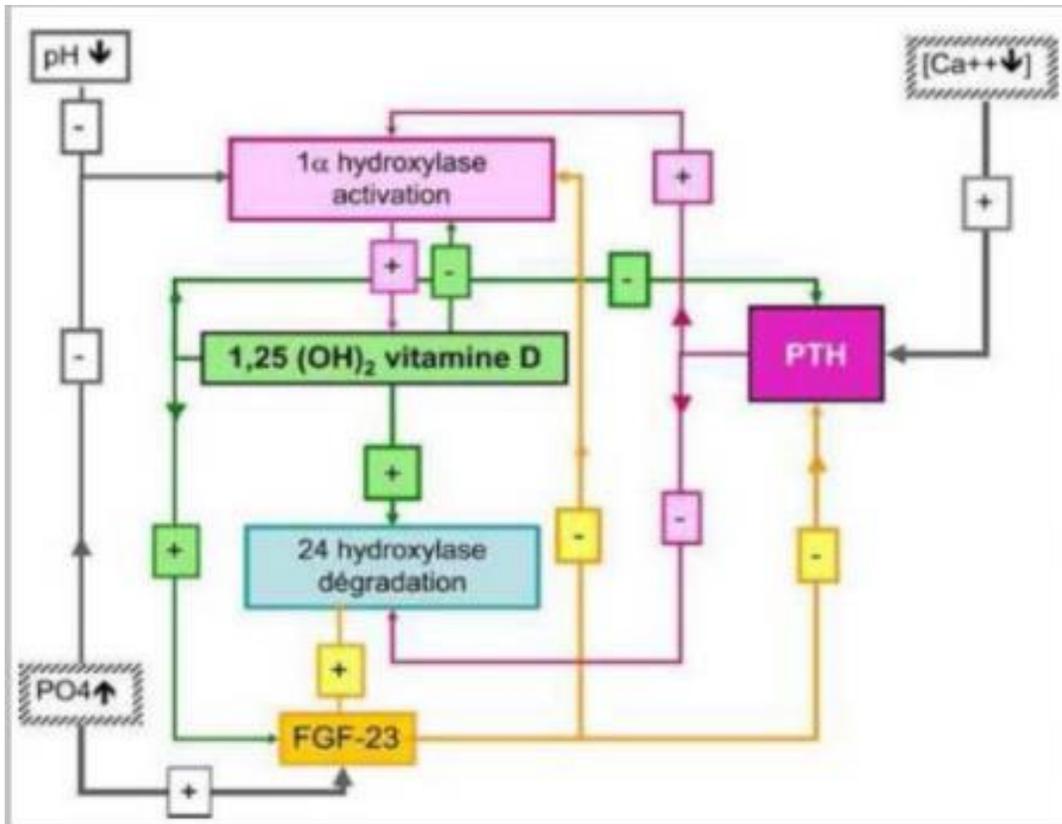


Figure 4 : La régulation du métabolisme de la vitamine D (Guillaume *et al.*, 2009).

### 1.6. Le Stockage de la vitamine D :

Contrairement aux autres vitamines liposolubles qui eux sont stockées dans le foie, la vit D est stockée majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25OHD3. En cas de baisse d'apports en vit D d'origine endogène ou exogène (Par exemple en période hivernale), la vit D stockée est mobilisable.

Donc la 25OHD3 qui représente le stock de vit D et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme (Landrier et Jean François, 2014).

### 1.7. Le catabolisme de la vitamine D :

L'excrétion de la vit D se fait principalement par voie fécale. La 24-hydroxylase, induite par le calcitriol, inactive la 25(OH)D en 24,25(OH)2D et la 1,25(OH)2D en 1,24,25(OH)3D, ces derniers sont ensuite métabolisés en acide calcitroïque qui va se trouver excrété dans les selles par voie biliaire (Jones *et al.*, 1998).

## 1.8. Récepteur de la vitamine D :

À l'exception des globules rouges, des cellules musculaires striées matures et de quelques cellules cérébrales hautement différenciées, la VDR est exprimée dans presque toutes les cellules. C'est une protéine d'environ 50 kDa avec une affinité de  $10^{10}$  M pour le calcitriol et de  $10^8$  M pour le 25 (OH)D. Sa concentration tissulaire varie de  $10^2$  à  $10^1$  pmol/mg de protéine (**Souberbielle et al., 2013**).

## 1.9. Le dosage de la vitamine D :

Pour évaluer le statut vitaminique il faut :

Doser la 25 OH vit D qui est une forme de réserve, et non pas la 1,25(OH)<sub>2</sub>. Le dosage de la 1,25(OH)<sub>2</sub> peut être proposé dans des situations particulières.

Spécifier sur l'ordonnance :

Dosage de la 25 OH Vit D (D<sub>2</sub> +D<sub>3</sub>) pour éviter de fausses hypovitaminoses. (Forme Active) c'est un dosage simple, et disponible dans plusieurs laboratoires.

Le dosage s'effectue sur le sérum. La vit D, étant stable du fait de sa liaison avec la vit D-Binding-Protein, les précautions de conservation sont inutiles. Donc, si le prélèvement est fait dans la journée, l'échantillon décanté peut rester à température ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est conseillé de conserver l'échantillon décanté à -20°C.

• Quelles sont les individus concernés par le dosage de la 25-(OH) -vit D un dosage de 25-(OH)-vitamine ?

Afin de prendre une supplémentation, il est important d'effectuer un dosage de la vit D chez les sujets ayant (**Looker et al., 2008**) (**Yu et al., 2009**) :

- Une très faible exposition solaire (ne sortant pas, style vestimentaire couvrant, maladie contre-indiquant l'exposition solaire...).
- Des chutes à répétition non expliquées.
- Une ostéoporose avérée.

- Une maladie favorisant l'ostéoporose : Polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, Cushing, malabsorption, ménopause précoce ou chirurgicale, aménorrhée prolongée plus de 6 mois, habitudes toxiques.
- Des médicaments inducteurs d'ostéoporose : corticothérapie de plus de trois mois, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques phénylhydantoïnes), héparine au long cours (plus de 3mois) y compris HBPM, les antiaromatases, les analogues de la GnRH.
- Une pathologie chronique sévère : diabète, hépatopathies, néphropathies, BPCO, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancer, obésité, maladies autoimmunes.
- Et chez les femmes enceintes devant accoucher en hiver ou au printemps.

### **1.10. Les rôles physiologiques de la vitamine D :**

#### **1.10.1. Effet sur l'organisme :**

Le métabolite calcitriol (Vit D active), présente des effets génomiques et non génomiques. Les effets génomiques vont intervenir le VDR qui est bien spécifique, il appartient à la super famille des récepteurs nucléaires.

Ce récepteur VDR est exprimé dans la plupart des cellules, il est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui montre que de nombreuses cellules sont des cibles du calcitriol (**Landrier et Jean François., 2014**).

#### **1.10.2. Les effets classiques de la vitamine D :**

La vit D est une composante majeure du métabolisme phosphocalcique, grâce à son action au niveau de l'intestin, du rein et de los, elle est impliquée dans : la minéralisation osseuse, le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie adéquates (**Tonson et al., 2012**). (Figure 5)

Donc, le rôle le plus connu de la vit D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Au niveau de la cellule intestinale, la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol) induit à la synthèse (**Sourbielle et al., 2013**) (**Sourbielle et Jean Claude., 2013**) :

D'une protéine Transient Receptor potential cation channel, family V, member 6 (TRPV6) qui forme un canal calcique au niveau de la bordure de l'entérocyte, ce qui permet l'entrée du calcium dans la cellule.

D'une autre protéine Calbindine 9K qui a un rôle de transport du calcium dans l'entérocyte.

De la protéine NPT2b qui est un cotransporteur sodium-phosphate induisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte.

Au niveau rénal, la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induit à l'augmentation de la réabsorption tubulaire distale de calcium et la réabsorption tubulaire proximale de phosphore. (**Tonson *et al.*, 2012**).

Au niveau de l'os, plus précisément dans les ostéoblastes, la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> va stimuler la production d'une cytokine Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand, cette dernière stimule la résorption par les ostéoclastes (**Sourbielle *et al.*, 2013**) (**Sourbielle et Jean Claude., 2013**).

Ces mécanismes vont fournir l'environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettre la minéralisation osseuse.

En dernier, la vit D inhibe la PTH. A l'inverse, la PTH augmente la production de vit D active en stimulant la 1 $\alpha$  hydroxylase.

Le Fibroblast Growth Factor 23, qui est une hormone hyperphosphaturiante va induire une diminution de la synthèse du calcitriol alors que ce dernier stimule la synthèse du FGF 23 via l'ostéocyte (**Tonson *et al.*, 2012**).

Donc, dans le métabolisme de la vit D l'hydroxylation rénale est régulée principalement par la PTH, par une hypophosphatémie ou par de faibles apports alimentaires en calcium, et est inhibée par le FGF 23 et une hyperphosphatémie (**Tonson *et al.*, 2012**).

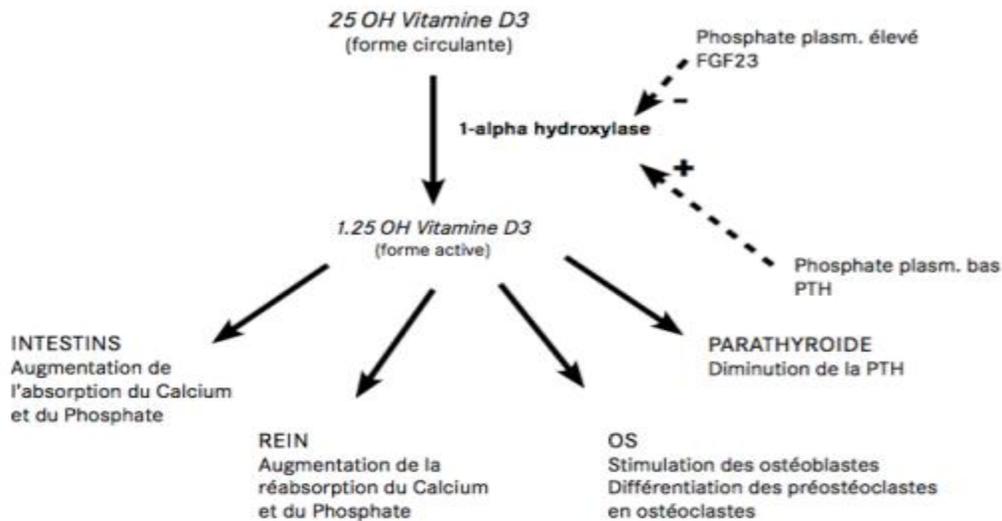


Figure 5 : Les effets classiques de la vitamine D (Tonson *et al.*, 2012).

### 1.10.3. Effets « non classiques » de la vitamine D :

Il existe de plusieurs tissus n'ayant aucun lien avec le métabolisme de l'os ou du calcium qui possèdent le VDR et répondent à la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

En effet, ces cellules expriment la 1 $\alpha$ hydroxylase qui permet la synthèse de la 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> à partir de la 25OHD<sub>3</sub>, et utilisent la 25OHD<sub>3</sub> circulante pour fabriquer leur propre 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> qui agira ensuite de manière autocrine (Mallet., 2014).

Ce qui va donc donner la possibilité de supposer la probabilité que certaines pathologies puissent être influencées par une insuffisance en vit D. Ces effets « non classiques » sont surtout documentés par des études d'observation et expérimentales ce qui signifie que les données sont encore en cours de recherche et sont insuffisantes pour les affirmer.

Cependant, des experts ont pu établir des liens entre :

#### 1.10.3.1. Vitamine D et fonction musculaire :

Le rachitisme/ostéomalacie présente des symptômes de douleurs et faiblesses musculaires. Plusieurs études ont montré une association entre des concentrations sériques basses de 25OHD<sub>3</sub> et une sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés (Sourbielle *et al.*, 2008) (Visser *et al.*, 2003).

On peut expliquer cet effet sur la fonction musculaire par :

Une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2 âgés (**Sourbielle *et al.*, 2008**) (**Sato *et al.*, 2005**) et d'autre part, l'augmentation du pool calcique intracellulaire permettant la contraction musculaire (**Sourbielle *et al.*, 2008**) (**Capiati *et al.*, 2001**). Une autre hypothèse avancée est celle de l'hyperparathyroïdie associée à l'hypovitaminose D.

### **1.10.3.2. Vitamine D et cancers :**

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées de 25OHD3 sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et de la mortalité liée au cancer. On peut expliquer cela par ce processus :

Lors de la stimulation d'un macrophage ou d'un monocyte par un agent infectieux, l'expression du récepteur VDR va être modifiée et stimule la 1 $\alpha$ -hydroxylase.

Le taux 25OHD3 est le substrat d'une transformation en sa forme active 1,25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Ce dernier va migrer vers le noyau où il induit l'expression de cathélicidine, qui est un peptide capable de stimuler l'immunité et d'induire la destruction d'agents infectieux.

De la même façon, le 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, produit de façon autocrine dans les macrophages et monocytes, active (**Mallet., 2014**) :

- les lymphocytes T qui régulent la synthèse de cytokines
- les lymphocytes B qui régulent la synthèse des immunoglobulines.

### **1.10.3.3. Vitamine D et système immunitaire :**

Les effets de la vit D sur les maladies inflammatoires ou immunitaires s'expliquent en partie par la présence du VDR et de la 1- $\alpha$  hydroxylase (qui hydroxyle la 25OHD<sub>3</sub>) dans les cellules immunitaires les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules dendritiques (**Sourbielle *et al.*, 2008**) (**Sourbielle *et al.*, 2009**). Ce qui leur permet une production locale de la forme active de la vit D (**Mallet., 2014**).

### 1.10.3.4. Vitamine D et syndrome métabolique :

Plusieurs études NHANES (National Health and Examination Survey) de 2003-2004 ont montré une association inverse entre le syndrome pluri-métabolique et les taux plasmatiques de 25OHD<sub>3</sub>. Des taux bas de 25 OH D<sub>3</sub> seraient associés aux différentes composantes du syndrome métabolique : obésité abdominale, HTA, l'hypertriglycéridémie, l'HbA<sub>1c</sub>, et la baisse du HDL-cholestérol (**Monnier et Colette., 2016**).

### 1.10.3.5. Effet sur le Système Nerveux Central :

La vit D a un rôle de préserver les fonctions cognitives et prévenir la démence en offrant aux cellules nerveuses une protection contre le stress oxydatif chez le sujet âgé. D'autre part, la vit D améliore l'équilibre statique (maintien de la posture), et la coordination des mouvements diminuant ainsi considérablement le risque de chute.

### 1.10.3.6. Effet immuno-modulateur :

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D prévient les réactions auto-immunes et régule la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B, elle favorise également la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques.

L'effet de la vit D sur les cellules immunitaires est expliqué par deux faits biologiques :

La présence du récepteur VDR dans les cellules immunitaires en particulier les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques (**Veldman *et al.*, 2000**).

La présence de 1-hydroxylase dans ces cellules, leur permettant de produire localement la forme active de la vit D (**Hewison *et al.*, 2004**).

Ce qui explique cela est la présence des récepteurs à la vit D au niveau des neurones et des cellules gliales de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du système limbique mais aussi au sein de zones motrices corticales, sous-corticales et spinales (**Annweiler *et al.*, 2010**).

### 1.10.4. Effet anti –infectieux :

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D favorise la production de peptides antimicrobiens tel que la cathélicidine par les macrophages et les cellules épithéliales lorsque ceux-ci sont en contact avec un agent infectieux au niveau de la peau et des muqueuses respiratoire, urinaire et vaginale.

On déduit que la vit D participe au renforcement de la barrière mécanique que constituent la peau et les muqueuses (**Ralph *et al.*, 2013**).

A decorative graphic of a scroll with a black outline and rounded corners. The scroll is partially unrolled, with the top edge curving upwards at the right and downwards at the left. The text is centered within the scroll.

# **Chapitre 2 : Grossesse et pathologie (pré-éclampsie)**

## 2. La grossesse :

### 2.1. Généralités :

On peut définir la grossesse par un état physiologique par lequel l'organisme maternel subit plusieurs adaptations causées par des changements hormonaux ou des besoins nécessaires à cette grossesse.

Ces adaptations physiologiques ont pour but de :

- 2 Maintenir l'homéostasie maternelle.
- 2 La croissance et le développement du fœtus.
- 2 La préparation à l'allaitement.

En prenons en considération que l'alimentation joue un rôle primordial pour faire face à ces changements (**Perrin et Simon., 2002**).

### 2.2. Les phases de la grossesse :

On divise la grossesse par trimestre, chacun des trimestres comporte treize semaines d'aménorrhée (SA). On peut également citer trois périodes :

#### 2.2.1. La période péri-implantatoire :

Débute de la conception à la 3e SA. Au cours de laquelle se déroule la migration de l'œuf vers l'utérus, sa segmentation ainsi que son implantation dans l'endomètre. C'est une période au cours de laquelle a été démontrée la loi du (tout ou rien). En effet, en cas de lésions soit le blastocyste meurt et la grossesse d'arrête, soit la lésion est réparée par les cellules non saines et la grossesse se développe.

#### 2.2.2. La période embryonnaire ou d'organogenèse :

S'étend de la 4ème à la 10ème SA, durant les trois premiers mois de grossesse. Les mécanismes mis en jeu sont complexes afin de mettre en place chaque organe de l'embryon au moment précis. Le risque d'atteintes morphologiques (malformations) est maximal.

### 2.2.3. La période fœtale :

Après la fin de la morphogénèse la morphogénèse la période fœtale s'étend jusqu'à l'accouchement. C'est une phase durant laquelle les organes continuent leur croissance et acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique (**Bellet *et al.*, 2013**).

### 2.3. La physiologie de la reproduction :

Le cycle menstruel de la femme est séparé en deux phases successives :

#### 2.3.1. La phase folliculaire ou période pré-ovulatoire :

Constitue l'étape de maturation d'un follicule ovarien. Cette structure renferme initialement un ovocyte ou ovule qui arrivera à maturité dans un délai variant entre 12 et 20 jours. Le follicule synthétise des hormones tout en se développant, les œstrogènes.

#### 2.3.2. La phase lutéale ou période post-ovulatoire :

Se situe après l'ovulation et jusqu'au dernier jour du cycle ovarien. Le follicule ayant libéré l'ovocyte se transforme en corps jaune et se met à sécréter une nouvelle hormone en plus des œstrogènes, la progestérone. Sa durée moyenne est de 14 jours.

Ces deux phases sont séparées par l'ovulation qui survient environ 14 jours avant le début des menstruations. Le follicule se rompt et laisse échapper un ovule.

En cas de fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde, le corps jaune continue ses sécrétions d'hormones permettant à la grossesse de se mettre correctement en place. Sous l'influence de la progestérone, la paroi de l'utérus appelée endomètre se prépare à la nidation de l'embryon. Le produit de conception atteint l'utérus après une lente migration vers le 7<sup>e</sup> jour après fécondation.

En absence de fécondation, la durée de vie du corps jaune est limitée à 12 jours. Il va cesser de sécréter de la progestérone et disparaître par la suite induisant la chute des taux plasmatiques d'hormones. Ce mécanisme va alors entraîner la dégénérescence de la muqueuse utérine, la reprise de l'activité contractile du muscle utérin et provoquer les menstruations (**grzegorzcyk., 2012 ; Robin et Cateau-Jonard., 2012 ; Christian-Maitre., 2013**).

### 2.3.3. La formation d'un nouvel organe :

#### 2.3.3.1. Le placenta :

Suite à la fécondation, l'œuf va entamer des divisions cellulaires encore appelées segmentation tout en migrant du premier tiers externe de la trompe vers la cavité utérine. L'œuf pénètre dans celle-ci au stade appelé morula jusqu'à atteindre le stade de développement embryonnaire appelé blastocyste.

Dans le blastocyste, les cellules se différencient en deux couches cellulaires :

Une couche externe, nommée le trophoblaste qui enveloppera l'embryon puis après le fœtus, participant à la nutrition et à la sécrétion d'hormones et une couche interne, nommée l'embryoblaste formant le bouton embryonnaire et qui donnera naissance par la suite au nouveau-né (Alsate *et al.*, 1999 ; L'Hermine-Coulomb., 2005 ; Lansac *et al.*, 2011).

#### 2.3.3.2. L'implantation :

Le blastocyste peut dès à présent entamer sa nidation ou implantation dans la paroi utérine, du côté du bouton embryonnaire. Le début de l'implantation intervient aux environs du 7<sup>e</sup> jour de développement correspondant au 21<sup>e</sup> jour du cycle.

C'est à partir de cette insertion du blastocyste entre les cellules épithéliales de la muqueuse utérine que se forme le placenta (figure 6).

A leur contact, le trophoblaste devient extrêmement invasif et permet l'enfouissement de l'œuf. Les cellules qui le composent se divisent et se différencient rapidement. Le trophoblaste prolifère activement au point de fixation : il en résulte un syncytium dérivé du trophoblaste, le syncytiotrophoblaste, directement au contact de l'endomètre

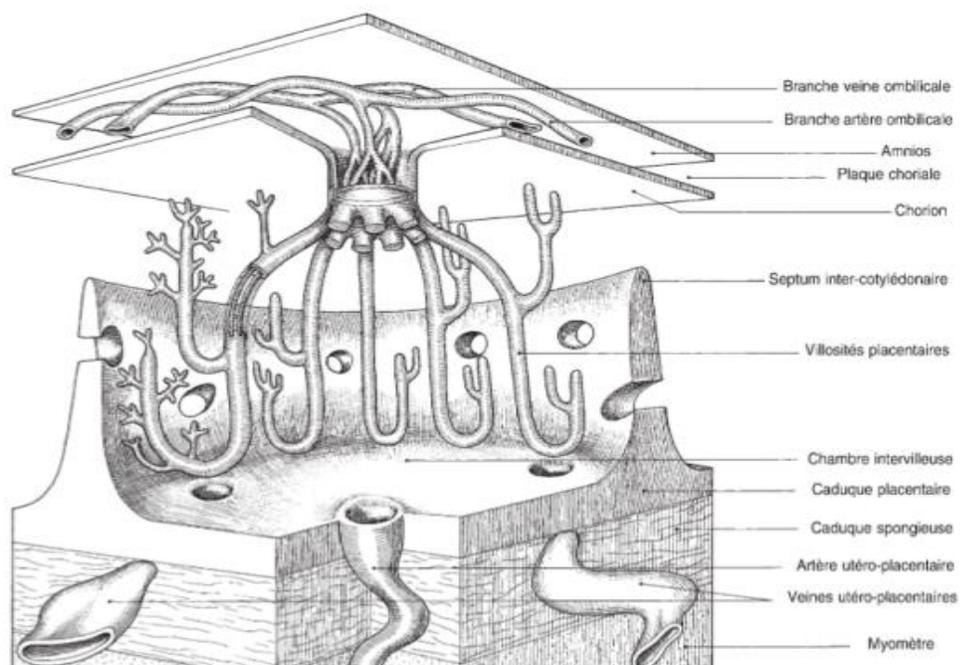
Le reste du trophoblaste, qui sépare le bouton embryonnaire du syncytiotrophoblaste, reste constitué de cellules bien individualisées et prend le nom de cytotrophoblaste (CT).

En parallèle, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques dépendant des sécrétions ovariennes d'œstrogènes et de progestérone (Mervielp *et al.*, 2001).

Le trophoblaste se différencie juste après la phase initiale de la nidation en :

Trophoblaste villex : lieu des échanges fœto-maternels (gazeux et de nutriments) et impliqué dans la fonction endocrinienne du placenta ;

Trophoblaste extravilleux : participe à l'ancrage du placenta dans l'endomètre (**Mervielp *et al.*, 2001**).



**Figure 6 : Schéma du placenta (Lansac *et al.*, 2011).**

Développement des villosités choriales :

La face fœtale du placenta est appelée plaque chorale et la face maternelle, plaque basale. Le placenta humain est composé de villosités choriales, unités structurales et élémentaires mises en place très précocement.

La villosité chorale apparaît dans sa constitution définitive vers la 3<sup>e</sup> semaine après la fécondation. Deux types de villosités se distinguent alors : la première ancrée dans l'utérus maternel et nommée villosité crampon, l'autre flottante dans la chambre intervillieuse qui est irriguée par le sang maternel (figure 7)

La villosité crampon est ancrée dans l'endomètre maternel par des colonnes de cytotrophoblaste extravilleux qui vont migrer et envahir l'endomètre. Dans sa structure définitive, la villosité flottante est formée d'un axe mésenchymateux contenant les vaisseaux fœtaux et recouverte d'une couche interne de cytotrophoblaste vilieux et d'une couche externe, le syncytiotrophoblaste, qui est au contact du sang maternel.

Le placenta est un organe éphémère, indispensable au développement fœtal, constituant ainsi l'unité fœtoplacentaire. De plus, sa formation et sa croissance accompagnent toute l'embryogenèse. Chez l'homme, le placenta est de type hémochorial, c'est-à-dire que les villosités placentaires fœtales sont directement en contact avec le sang maternel.

Le placenta est un organe éphémère, indispensable au développement fœtal, constituant ainsi l'unité fœtoplacentaire. De plus, sa formation et sa croissance accompagnent toute l'embryogenèse. Chez l'homme, le placenta est de type hémochorial, c'est-à-dire que les villosités placentaires fœtales sont directement en contact avec le sang maternel (Nessmann et Latroche., 2001).

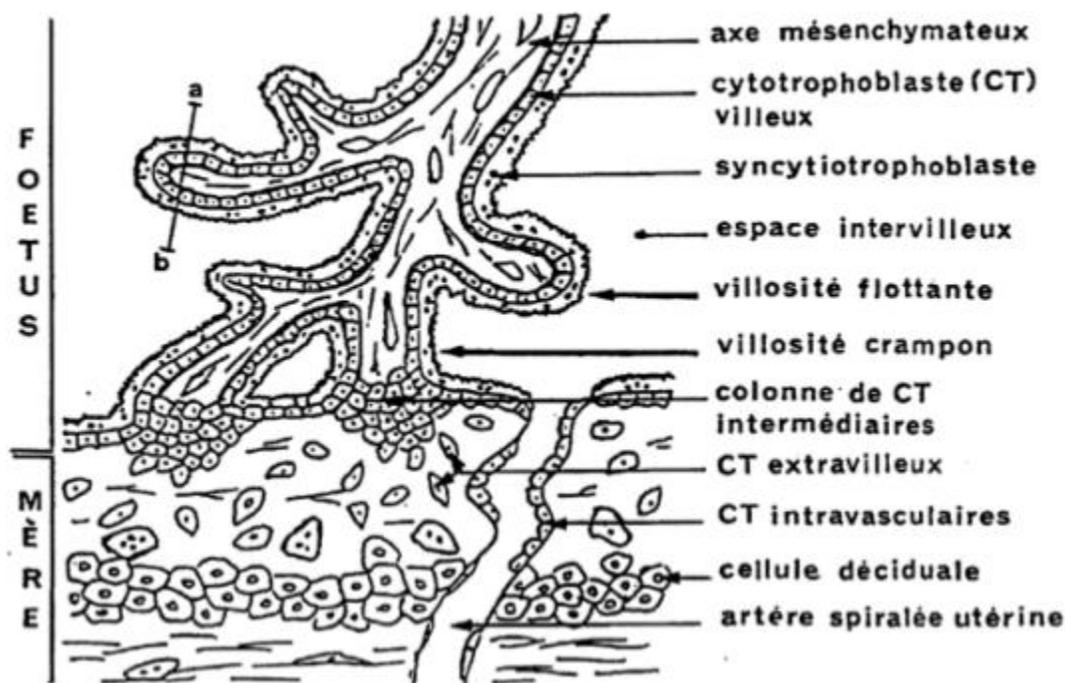


Figure 7 : Représentation schématique de la villosité chorale humaine (Evian-Brion., 2002)

### 2.4. La circulation du placenta :

Le développement rapide de l'embryon rend indispensable la mise en place d'un système d'échange plus performant que la diffusion simple suffisant à sa nutrition dans les premiers temps. Le développement de la circulation utéro-placentaire se met donc en place progressivement. Il s'agit en réalité d'une double circulation en parallèle, la circulation maternelle et la circulation fœtale entre lesquelles s'interpose le trophoblaste :

La circulation fœtale est établie par le cordon ombilical, composé de deux artères et d'une veine. Ces deux artères ombilicales conduisent le sang de l'embryon vers le placenta et la veine ombilicale ramène le sang, qui a circulé dans les villosités choriales, vers le cœur de l'embryon.

La circulation maternelle comprend les artères utéro-placentaires, par lesquelles le sang arrive dans la chambre intervillieuse au niveau de la plaque choriale. Le sang maternel circule ensuite autour des villosités placentaires permettant les échanges entre la mère et le fœtus. Le sang est enfin repris par les sinus veineux. Le retour veineux est ensuite assuré par les veines utérines. Dans le placenta humain, comme vu précédemment, le sang maternel est en contact direct avec les villosités choriales, au niveau de la chambre intervillieuse.

Ainsi, les circulations maternelle et fœtale sont séparées par une structure d'origine fœtale, la « barrière placentaire » constituée par l'endothélium des capillaires placentaires, le mésenchyme qui les entoure et le trophoblaste, le cytotrophoblaste (en couche discontinue en fin de grossesse) et le syncytiotrophoblaste. Ces deux circulations se rapprochent l'une de l'autre afin de faciliter les échanges par diffusion des gaz et des métabolites mais n'entrent jamais en contact.

En résumé, provenant du fœtus, le sang désaturé arrive au placenta par deux artères ombilicales qui se divisent formant ainsi les artères chorioniques. Il pénètre ensuite dans les villosités placentaires par un réseau extrêmement ramifié. Des divisions successives conduisent à des vaisseaux de calibre de plus en plus petit : les artérioles en continuité avec un réseau de capillaires au niveau de la « barrière placentaire ». Le sang oxygéné et chargé de nutriments repart par un réseau veineux parallèle puis par la veine ombilicale vers le fœtus (figure ).

Le terme de « barrière placentaire » couramment utilisé est peu approprié à ses réelles fonctions. Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit à abandonner cette notion fortement ancrée au profit de celle d'un placenta « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus. En effet, il métabolise, transforme, et coopère avec les organismes maternel et fœtal. Ses fonctions sont multiples : assimilation de substrats énergétiques, transferts gazeux, élimination de métabolites, sécrétions hormonales et fonctions immunologiques.

Ceci n'a fait que renforcer l'appréhension liée aux prises médicamenteuses, demeurée très vive depuis le drame du thalidomide (Ferre., 2001 ; Lansac *et al.*, 2011).

### 2.4.1. Les fonctions placentaires :

Le placenta va jouer plusieurs rôles pour le fœtus comme celui de rein, de poumon et d'intestin. Il cumule à la fois : Les fonctions d'échanges :

**2.4.1.1.** La fonction nutritive s'effectue à travers la membrane d'échange placentaire. Ces échanges concernent le glucose, les acides aminés, les protéines, les vitamines ainsi que le cholestérol et les acides gras de façon plus tardive. Ils portent également sur l'eau, le fer, le calcium et en fin de grossesse les anticorps maternels. De plus, les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, en revanche le taux des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est très bas dans la circulation fœtale.

Les échanges gazeux : le placenta a pour fonction d'alimenter et d'approvisionner le fœtus en oxygène et de permettre la sortie du gaz carbonique.

**2.4.1.2.** La fonction d'épuration en éliminant pour exemple les produits déchets du métabolisme fœtal, ceux-ci seront repris par la circulation maternelle. A l'inverse, certaines substances toxiques, médicaments ou agents pathogènes peuvent traverser le placenta de la mère vers le fœtus.

**2.4.1.3.** La fonction immunologique, bien que l'œuf soit considéré comme une greffe semiallogénique et ne suscite normalement aucun rejet de la part de l'organisme maternel. Cette tolérance immunitaire est établie grâce aux propriétés antigéniques spécifiques du trophoblaste.

**2.4.1.4.** La fonction endocrine du placenta concerne deux grands groupes d'hormones, protéiques et stéroïdes. Le syncytiotrophoblaste assure la synthèse et la sécrétion des hormones protéiques, que l'on trouve dans le sang de la mère. Il faut ajouter à cela la sécrétion de nombreux facteurs de croissance indispensables à la gestation et à la croissance fœtale (**Evian-Briond et Malassine., 2010**).

### **2.4.2. Les hormones placentaires humaines :**

Ces hormones jouent un rôle essentiel dans l'établissement et le maintien de la grossesse, l'adaptation de l'organisme maternel, la croissance et le développement du fœtus et dans le mécanisme de développement de l'accouchement à terme.

Les hormones dont les niveaux changent au cours de la grossesse, sont reconnues aujourd'hui pour avoir un fort impact sur la physiologie de la mère (Figure 8) (**Evian-Brion., 2002**).

#### **2.4.2.1. Les hormones stéroïdes :**

Les hormones stéroïdiennes vont avoir divers lieux de synthèse au cours de la grossesse. Des quantités considérables de ces hormones, en particulier de progestérone et d'œstrogènes (œstriol, œstradiol et œstrone) sont synthétisées dans le syncytiotrophoblaste, ceci dès la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse.

#### **2.4.2.2. La progestérone :**

La progestérone Durant les six premières semaines de grossesse, la production de progestérone est essentiellement effectuée par le corps jaune gravidique. La production placentaire prend progressivement le relais. La fabrication se fait cependant à partir du cholestérol maternel en quantité croissante pendant toute la gestation. Le taux de progestérone rend compte de l'activité fonctionnelle du placenta, contrairement à celui des œstrogènes qui renseigne sur le développement du fœtus. La progestéronémie ne chute pas avant l'accouchement. A terme, la production journalière de progestérone est de l'ordre de 300 mg. Le rôle primordial de cette hormone est la réduction du tonus utérin, empêchant ainsi les contractions du myomètre et permettant le maintien de la gestation. Son action s'étend également aux muscles lisses appartenant à d'autres systèmes comme le système gastro-intestinal, rénal ou pulmonaire. Le tonus de

l'estomac, la motilité intestinale et le tonus vasculaire vont respectivement être réduits. Elle participe également à la synthèse des autres hormones stéroïdes.

### **2.4.2.3. Les œstrogènes :**

Les œstrogènes, en particulier l'œstradiol, sont synthétisés à partir de la 8<sup>e</sup> semaine de grossesse par le placenta comme source majeure. Ces hormones nécessitent pour leur synthèse une collaboration entre placenta et fœtus, ce qui a conduit au principe d'unité fœtoplacentaire. A terme, la production d'œstrogènes est de l'ordre de 40 mg. Le rôle des œstrogènes, en particulier de l'œstradiol, est d'intervenir dans l'implantation, le maintien de la gestation, le développement fœtal et le développement mammaire.

Ces hormones augmentent dans la circulation sanguine utéro-placentaire. Elles jouent également un rôle au niveau des modifications physiologiques des muscles lisses utérins.

Les œstrogènes combinent leurs effets avec ceux de la progestérone pour inhiber la lactation pendant la grossesse.

### **2.4.2.4. Les hormones protéiques ou polypeptidiques :**

De nombreuses hormones polypeptidiques sont synthétisées dans le syncytiotrophoblaste, c'est le cas essentiellement pour l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et de l'hormone lactogène placentaire. L'hormone chorionique gonadotrope L'hormone gonadotrophine chorionique appartient à la famille des hormones glycoprotéiques qui inclut également les hormones hypophysaires comme l'hormone lutéinisante, l'hormone folliculostimulante et l'hormone thyroïdostimuline. Elle est la plus connue des hormones jouant sur la grossesse, en effet c'est elle qui est dosée dans le sang ou les urines lors de la suspicion d'une grossesse. Elle permet donc de confirmer et dater celle-ci.

La sécrétion d'hCG par le trophoblaste est très précoce, elle débute dès le 7<sup>e</sup> jour après la fécondation, au moment de l'implantation. Le taux d'hCG présente une augmentation rapide en début de la grossesse avant de diminuer jusqu'au début du 4<sup>e</sup> mois, pour se maintenir enfin en plateau jusqu'à l'accouchement.

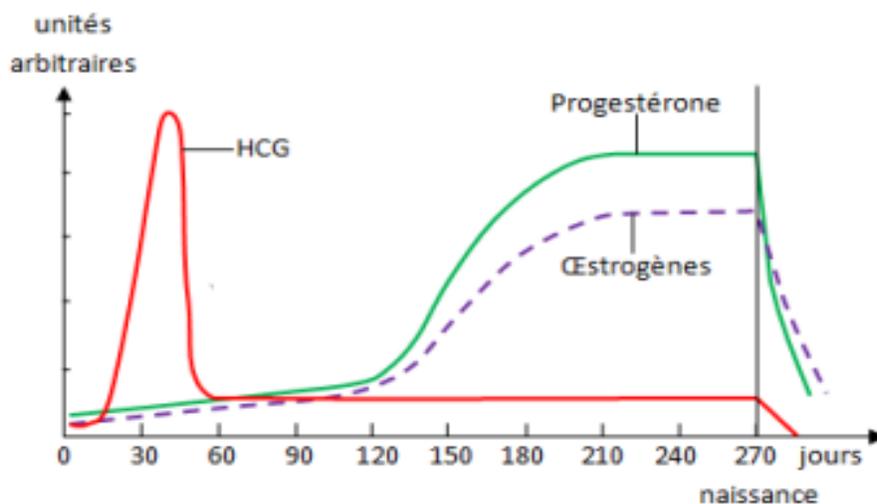
C'est une glycoprotéine formée de deux sous-unités un alpha et une bêta (à l'origine des tests de grossesse).

La sécrétion d'hCG joue un rôle essentiel en permettant la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique. De plus, l'hCG a un effet stimulateur sur la stéroïdogénèse notamment au niveau du corps jaune, du placenta et du fœtus, chez qui elle passe en faible quantité.

### 2.4.2.5. L'hormone lactogène placentaire :

C'est une hormone peptidique, synthétisée et sécrétée par le syncytiotrophoblaste sans aucune participation fœtale. Sa production intervient dès la 6e SA et son taux augmente jusqu'à la 36e SA. La hPL intervient dans le développement mammaire. Elle est lactogénique mais moins que la prolactine (autre hormone de la grossesse). Elle agit sur le métabolisme maternel en augmentant le glucose disponible pour le fœtus, par le biais d'une insulino-résistance.

Elle joue un rôle indirect dans la croissance fœtale. Son taux dans le sang maternel est un bon indicateur du fonctionnement placentaire (Limal., 2009 ; Armessen et Faures., 2009 ; Lacroix., 2009).



**Figure 8 :** Les changements des concentrations plasmatiques des hormones au cours de la grossesse (Rieutort., 1999).

### 2.5. Pathologie lié à la grossesse :

#### 2.5.1. La pré-éclampsie :

La pré-éclampsie est une pathologie qui survient au cours de la grossesse.

On la définit par l'association d'une hypertension artérielle (HTA) gravidique (tension artérielle systolique sur tension artérielle diastolique - TAS/TAD est supérieur à 140/90 mmHg) et d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures apparaissant de novo au-delà de la 20<sup>ème</sup> semaine (**Acog., 2002 ; Uzan *et al.*, 2011**).

D'autres signes alertant peuvent soupçonner la maladie (œdème, augmentation progressive de la tension artérielle sans protéinurie ou autres preuves de l'implication nouvelle des organes cibles) mais elles ne sont pas prises en considération dans le diagnostic de PE à cause de leur faible spécificité (**Lain et Roberts., 2002**).

##### 2.5.1.1. Les différentes formes de pré-éclampsie :

On a 4 principales formes qui se différencie par la date de diagnostic ou par la gravité du syndrome (**Barton *et al.*, 1999 ; Acog, 2002 ; Sibai *et al.*,2005 ; Hernández *et al.*, 2009**).

La PE précoce : La confirmation diagnostique du syndrome avant 34 Semaines.

La PE tardive : La confirmation du diagnostic est confirmée à partir de 34 semaines (**Hernández *et al.*, 2009 ; Uzan *et al.*, 2011 ; Chang *et al.*, 2010 ; Haddad *et al.*, 2010**).

La PE précoce et tardive sont des pathologies différentes et se distinguent par : le moment d'apparition, les manifestations cliniques, et par différents facteurs. Il y a un lien très fort entre la PE précoce et la PE sévère.

L'apparition précoce de la PE se caractérise aussi par un risque accru de sévérité on retrouve également le syndrome HELLP (en anglais : Haemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count ; en français : hémolyse, cytolysé hépatique, thrombopénie), le décollement placentaire et le décès maternel (**Sibai *et al.*,2005 ; Catov *et al.*, 2007 ; Hernández *et al.*, 2009**).

La PE sévère se confirme par des manifestations cliniques souvent avant 34 Semaines (**Goldenberg et Rouse., 1998**) (**Lain et Roberts., 2002**) (**Dadelszen *et al.*, 2003**) (**Catov *et al.*, 2007**) et très rarement à la fin de la grossesse (**Hernández *et al.*, 2009**).

La PE sévère est considérée comme cause de la mortalité maternelle. Il est donc indispensable d'avoir un suivi afin de pouvoir distinguer la PE sévère car elle nécessite souvent une extraction précoce d'un fœtus immature, étant le seul moyen actuellement pour limiter la morbidité materno-fœtale (**Sibai *et al.*, 2005**) (**Berkane., 2010**).

La forme modérée de la pré-éclampsie :

Correspond aux PAS et PAD sont respectivement  $< 160$  et  $110$  mmHg et d'une protéinurie  $< 6000$  mg/24 heures. Les signes cliniques fonctionnels maternels et fœtaux sont absents (**Acog, 2002**).

La PE modérée représente près de 70 % des cas.

De 10 % à 25 % des cas de la PE modérée évolue vers la variante sévère en cas d'absence d'interruption de grossesse (**Barton *et al.*, 2001**) (**Haddad *et al.*, 2010**) (**Catov *et al.*, 2007**) (**Chen *et al.*, 2000**).

### 2.5.1.2. La physiopathologie de la pré-éclampsie :

La PE est uniquement présente à la gestation de l'espèce humaine, ce qui est un obstacle à la compréhension de sa physiopathologie sur des modèles animaux.

C'est une pathologie très compliquée, qui a plusieurs facteurs : Anomalie de l'invasion trophoblastique.

Dysfonction endothéliale.

Réponse inflammatoire systémique en lien avec une insuffisance placentaire (**Many *et al.*, 2000** ; **Lain et Roberts., 2002** ; **Roberts *et al.*, 2011**).

Plusieurs hypothèses ont été établies sur les causes de PE ont montré quelques théorisations et quelques caractéristiques ont été relevées parmi les personnes touchées, mais ils ne sont pas suffisamment fiables, Donc on ne pourra pas savoir avec précision qui développera une PE.

Bien que, les facteurs de risques cliniques de la PE ont des caractéristiques communes.

La réduction du flux sanguin placentaire de manière absolue ou relative est une caractéristique qui capter l'attention.

En effet, plusieurs cas médicaux prédisposant à la PE sont associés à une maladie microvasculaire. Il faut retenir que la PE nécessite la présence du placenta (**Roberts et Lain., 1998**).

Ce qui affirme l'origine placentaire de la PE sont des arguments qui se base sur le fait de sa survenue exclusive pendant la grossesse même en l'absence de fœtus (môle hydatiforme) ou en l'absence de distension utérine (grossesse extra-utérine), ainsi que sa disparition après l'ablation du placenta (**Roberts *et al.*, 1989 ; Redman et Sargent., 2009**).

On doit savoir qu'une mauvaise implantation du placenta, la mauvaise perfusion placentaire et/ou l'ischémie placentaire cause la PE (**Lie *et al.*, 1998 ; Lain et Roberts., 2002**).

En se basant sur la théorie placentaire, la PE est une pathologie une à 2 deux étapes dont le lien entre eux est le point principal de la recherche sur la PE (**Roberts *et al.*, 1989 ; Sibai *et al.*, 2005 ; Roberts et Cooper., 2001 ; Page., 2002**) :

**Etape 01 :** En début de grossesse, ce qui cause la formation anormale du placenta (une mauvaise perfusion placentaire), peut être due à l'invasion incomplète des cellules trophoblastiques fœtales dans l'utérus de la mère et de la résistance contre cette invasion ou implantation, ce qui entraîne donc une diminution de la perfusion placentaire et une ischémie placentaire.

**Etapes 02 :** Cette étape correspond à la maladie systémique maternelle pouvant refléter les derniers stades de stratégies fœtaux et maternels dans le but de compenser une mauvaise perfusion.

La PE n'est pas montrée que par l'hypertension et protéinurie.

Le flux sanguin de la femme enceinte atteinte de PE circulants vers tous ses organes y compris vers l'utérus est considérablement réduit.

La réduction de la perfusion sanguine va donc entrainer :

- Un risque de dysfonction endothéliale et multiviscérale.
- Une augmentation de la sensibilité du système vasculaire à un vasopresseur.
- L'activation de la cascade de coagulation avec constitution de microthrombus.
- La perte de fluide du compartiment intravasculaire.

Ces aberrations peuvent se manifester chez les femmes avant la manifestation clinique et sont liés à l'organe cible dans la PE, l'endothélium vasculaire.

La diffusion des facteurs hématogènes tel que peroxydes de lipide, acides gras, cytokines et microvésicules du trophoblaste se fait de la surface du placenta pour rejoindre la circulation maternelle.

Les cellules endothéliales maternelles sont activées par des facteurs hématogènes.

A decorative frame resembling a scroll, with a vertical bar on the left and rounded corners on the right. The text is centered within this frame.

# **Chapitre 3 : Vitamine D**

et grossesse

### 3. Vitamine D et grossesse :

Depuis quelques années de nombreuses publications ont évalué sur le lien entre concentration en vit D et complications de la grossesse et le nombre de femmes enceintes carencées en vit D a augmenté (**Benachi *et al.*, 2013**).

#### 3.1.Métabolisme de la vitamine D au cours de la grossesse :

Durant la grossesse, les modifications du métabolisme phosphocalcique sont nombreuses. En particulier la concentration sanguine du calcium total diminue progressivement pour atteindre une valeur comprise entre 2 et 2.2 mmol/L à la fin du dernier trimestre. En revanche, le calcium ionisé plasmatique ne varie pas. La variation du calcium total plasmatique est secondaire à l'augmentation du volume extracellulaire et du volume plasmatique (**Pitkin *et al.*, 1980**).

Le taux plasmatique de 25 OHD pendant la grossesse est lié à l'apport alimentaire en vit D, à la saison de l'année et au lieu de résidence de la mère, et est lié au stade de la grossesse.

Lorsque l'apport de vit D exogène ou endogène est suffisant, la concentration plasmatique de 25 OHD chez la femme enceinte est normale, ce qui n'est pas différent de celui observé chez la femme non enceinte. A l'inverse, si l'apport exogène ou la synthèse endogène est réduit, la concentration de 25 (OH) D dans le plasma diminuera également.

Cependant, la grossesse elle-même perturbe le métabolisme de la vit D au cours des dernières semaines de grossesse. En fait, à ce moment de la grossesse, les taux de 25 (OH) D ne sont plus liés à l'apport en vit D, et les femmes enceintes ont des taux de 25 (OH) D inférieurs à ceux des femmes non enceintes.

Le passage de 25 (OH) D à travers le placenta au cours des trois dernières menstruations peut être la cause de la diminution des taux plasmatiques maternels, ce qui indique que le besoin maternel en vit D peut augmenter en fin de grossesse. (**Salle *et al.*, 2000**).

L'absorption du calcium dans l'intestin augmente, les os maternels mobilisent plus de calcium et la concentration sérique de calcium reste stable. 1,25 (OH) 2D3 peut jouer un rôle dans

ces adaptations car sa concentration totale augmente au cours de deuxième et de troisième trimestres. Cette augmentation semble être affectée par la protéine de liaison à la PTH PTHrP (parathyroid hormone-related protein), qui est élevée chez la mère au début de la grossesse (Curtis *et al.*, 2018).

### 3.2.L'impact de la vitamine D en cas de pré éclampsie :

La pré éclampsie et l'HTA compliquent 3 à 10 % des grossesses. La relation entre la déficience en vitamine D et la PE a été construite en se basant sur les hypothèses inflammatoires et les manifestations de certaines maladies cardiovasculaires du syndrome puisque cette déficience peut à la fois activer des syndromes inflammatoires et augmenter le risque d'avoir une maladie cardiovasculaire.

Des études ont montré que les femmes présentant une PE ont des taux de calcium ionisé, d'excrétion urinaire du calcium, et de 1,25 (OH) 2 D plus faibles, et des taux plus élevés de PTH, comparées aux femmes enceintes normotendues. Un taux bas de calcémie, via un certain nombre de mécanismes associés à l'HTA, comme l'augmentation de la rénine et du taux de PTH, serait susceptible d'augmenter le risque de PE (Buit *et al.*, 2011). (Tableau 3)

**Tableau 3** : l'impact de la carence en vitamine D sur la mère et le nourrisson (Buit *et al.*,2011)

Carence en vit D	
Chez la mère	Chez le nourrisson
<b>Pré-éclampsie / Ostéomalacie / Diabète gestationnel / Césarienne / Vaginose bactérienne</b>	<b>Petit poids de naissance / Hypocalcémie Rachitisme néonatal / Altération de l'émail dentaire / Diabète de type 1 / Asthme</b>

La PE est une pathologie fréquente de la grossesse, notamment en Afrique. Les protéines et l'hypertension dans les urines sont caractéristiques de ce syndrome. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner de graves complications pour la mère ou l'enfant. Parce qu'il affecte plus de femmes à la peau foncée et que sa fréquence varie d'une saison à l'autre, il a été déterminé qu'il était lié à une carence en vit D.

Bien que les recherches sur ce sujet soient contradictoires, il est reconnu que le calcitriol interfère avec une partie du mécanisme de la pathogenèse de la PE. En participant à la régulation de la transcription et à la fonction des gènes impliqués dans l'implantation placentaire, il participe au premier stade de la PE. D'autres facteurs pathologiques dépendent également de la vit D :

- L'invasion et l'implantation des cellules trophoblastiques
- L'angiogenèse
- La modulation de la réponse immunitaire
- L'inflammation
- La régulation de la pression artérielle
- Le contrôle de la protéinurie.

La concentration de calcitriol est progressivement augmentée tout au long de la grossesse pour assurer le développement fœtal et l'homéostasie calcique. Les besoins du fœtus déterminent l'augmentation de l'absorption du calcium. 1,25 (OH) 2D inhibe la sécrétion d'hCG (gonadotrophine chorionique humaine).

Il a été observé que les femmes atteintes de PE ont des taux sériques de calcitriol bas et des taux d'hCG anormalement élevés. La diminution de l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase 46 dans le placenta peut expliquer la faible concentration de 1,25 (OH) 2D, qui est plus ou moins exacerbée par le déficit préexistant en 25 (OH) D (**Benachi *et al.*, 2013**).

La carence en vit D joue un rôle majeur dans le premier stade de la PE (accréta placentaire). Des études ont montré qu'il jouait un rôle dans la transcription de gènes appelés HOX10 et cytochrome P27b, essentiels à une bonne implantation placentaire.

La vit D exerce également une fonction immunitaire, lui permettant de s'adapter aux réactions maternelles lors du processus d'implantation. En l'absence de déficience, la transcription et les réponses immunitaires seront altérées, favorisant ainsi le développement du premier stade de la pathologie.

La carence en vit D joue également un rôle dans le deuxième stade de la PE. On pense qu'il est lié à l'inflammation et à la dysfonction endothéliale causées par l'augmentation du facteur de transcription pro-inflammatoire (NF- $\kappa$ B) et de l'interleukine 6 (IL-6).

Une étude canadienne a révélé qu'une carence accrue en IL-6 et en vit D était indépendamment associée à un risque accru de PE. De plus, le facteur de croissance endothélial (Dinkel., 2015).

Il existe une relation dose-réponse entre les niveaux de vit D et le risque de PE, donc plus le niveau de 25-OH-D est bas, plus le risque de PE est élevé. Par conséquent, la carence en vitamine D chez les femmes enceintes est un facteur de risque indépendant de PE.

La vit D joue également un rôle dans la régulation transcriptionnelle et la fonction des gènes liés à l'implantation placentaire, il est donc supposé qu'elle est au premier stade de la PE.

Il a été démontré que le calcitriol inhibe l'expression et la sécrétion de l'hCG via le récepteur de la vitamine D (VDR). Dans la fonction physiologique d'une grossesse normale, l'augmentation du calcitriol est nécessaire à l'augmentation du calcium maternel, et le calcium maternel lui-même est une condition nécessaire aux besoins du fœtus. Chez les patientes atteintes de PE, le calcitriol sérique est faible et l'hCG est élevée.

Récemment, l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase dans le placenta des patientes atteintes de PE a diminué, ce qui signifie que le placenta ne peut synthétiser une quantité suffisante de 1,25 (OH) 2D.

Par conséquent, la synthèse de calcitriol dans le placenta des patientes atteintes de PE sera anormale. Le manque de 25 (OH) D peut exacerber ces anomalies, et le 25 (OH) D est le substrat (ou prohormone) de la synthèse du calcitriol.

Une étude en 2007 portant sur un plus grand nombre de cas rapporte un risque de pré-éclampsie plus important en cas de déficit en vit D. Dans cette étude, 1 198 primipares ont été étudiées, 4,9 % ont développé une PE.

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 PE (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. En utilisant une étude cas-témoin nichée a montré qu'un déficit en vit D en milieu de gestation était associé à un risque augmenté de PE 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 PE précoce (EOSPE). Le taux de vit 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 vit D que dans le groupe sans déficit (**Benachi et al., 2012**).

Étant donné qu'il n'existe pas de traitement curatif de la PE, l'objectif est actuellement de prévenir sa survenue (**Benachi et al., 2013**).

### **3.3.La supplémentation de la vit D au cours de la grossesse :**

La PE est un problème de santé publique, et réduire son incidence sera un problème majeur pour notre société. Les experts en vit D pensent que la supplémentation en vit D pour les femmes enceintes sera une solution pour réduire l'incidence de la PE, mais les recommandations actuelles ne peuvent pas répondre aux besoins pendant la grossesse.

La supplémentation en vit D seule des femmes enceintes peut réduire le risque de PE, de diabète gestationnel, de faible poids à la naissance et d'hémorragie post-partum grave.

Il peut y avoir peu ou pas de différence dans le risque d'accouchement prématuré avant 37 semaines de grossesse. La supplémentation des femmes enceintes en vit D et en calcium peut réduire le risque de PE, mais peut augmenter le risque d'accouchement prématuré avant 37 semaines

Au vu de ses résultats, de nombreux experts de la vit D remettent en cause les doses recommandées en cours de grossesse. Il est maintenant clair que des doses de 400 UI/j sont largement insuffisantes pour élever la concentration de 25OHD à une valeur supérieure à 50 nmol/l chez la majorité des femmes enceintes.

### **3.4. La vitamine D et le développement de l'enfant :**

Peu de temps avant la confirmation de la grossesse, le corps a déjà commencé à optimiser le métabolisme de la vit D.

Les niveaux de vit D et de calcitriol (hormone de la vit D) augmentent les molécules spéciales de la vit D. Le transport de la vit D est produit de manière accrue.

Au cours du premier trimestre, le niveau de calcitriol triplera et le nombre de molécules de transport doublera.

Ce phénomène montre à quel point la vit D est importante pendant la grossesse. Environ 4 semaines après la grossesse, le placenta se forme et le corps de la mère commence immédiatement à fournir de la vit D à l'enfant.

Le niveau de vit D dans le cordon ombilical dépend directement de la hauteur du niveau de vit D de la mère.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and rounded corners on the right, framing the chapter title.

# Chapitre 4 : Matériel et méthodes

### **4. Matériel et méthodes :**

#### **4.1. Objectif :**

Notre étude consiste à évaluer le diagnostic biologique du bilan vitaminiq ue d'une population de femmes de la Wilaya de Mostaganem. Le premier objectif est de savoir s'il existait une interaction entre le vitamine d et l'hypertension artérielle. Le deuxième objectif est la maîtrise des techniques de dosage hormonal.

#### **4.2. Lieu d'étude**

Cette étude s'est effectuée au niveau de laboratoires d'analyse médical privé « Ardjou Chifaa » situés dans la ville Mostaganem.

#### **4.3. Population étudiée :**

Il s'agit d'une étude prospective, effectuée sur 25 patientes « femmes » de la population générale de Mostaganem (ils sont pris au hasard).

#### **4.4. Etude épidémiologique :**

##### **4.4.1. Questionnaire individuel :**

La collecte d'informations des patients a été recueillie à l'aide d'un questionnaire portant sur les paramètres épidémiologiques qui sont l'âge, le sexe, l'état de santé du malade (Diabétique, hypertendue, problème rénale...), le traitement et le dosage thérapeutique suivi.

##### **4.4.2. Prélèvement sanguins :**

Les prélèvements du sang veineux, obtenus chez les patients ont été réalisée au service du laboratoire du centre sanitaire de Ardjou Chifaa durant les mois d'avril et mai 2021. Le sang a été prélevé par ponction de la veine du pli du coude et a été mis dans des tubes héparinate de lithium, les plasmas ont été récupérés suite à une centrifugation à 3000 tours/min pendant 10min.

Les sérums sont conservés dans des tubes secs dans le congélateur jusqu'au moment du dosage de la vitamine D.

#### **4.5. Les techniques de dosage :**

- Chromatographie HPLC
- Spectrométrie de masse,

- Immunodosage par la technique ELISA qui peut être adaptée sur des automates « ouverts » d'immunoenzymologie (Benhamou *et al.*, 2011).

### 4.5.1. Dosage de vitamine D par la méthode d'HPLC :

Principe de la méthode Pour réaliser une séparation d'un mélange on le fait diluer dans un solvant approprié, puis on injecte un volume connu dans le système chromatographique à travers la boucle d'injection. Les composés du mélange sont transportés par la phase mobile dont laquelle ils sont solubles vers la colonne siège de la phase stationnaire. Sous l'influence des deux effets antagonistes : effet d'entraînement exercé par la phase mobile, effet de rétention exercé par la phase stationnaire, les constituants du mélange se déplacent à des vitesses différentes et sont séparés. Cette séparation est basée sur la différence d'affinité des composés du mélange vis à vis de la phase stationnaire, le constituant qui a plus d'affinité sera le plus retenu.

Au niveau de détecteur, chaque composé du mélange sortant de la colonne est détecté donnant un signal, ce dernier est enregistré par le système de traitement des données sous forme d'un pic. L'ensemble des pics forme un chromatogramme.

### 4.6. Principe de calcul :

L'analyse quantitative en chromatographie à phase liquide est essentiellement une méthode comparative, elle est basée sur la relation reliant l'aire ( $A_i$ ) ou la hauteur ( $H_i$ ) du pic de l'analyse à sa concentration. Cette relation est établie par le détecteur qui mesure les variations des signales selon les équations suivantes :

$$C_i = K_i \cdot A_i$$

$$C_i = K_i \cdot H_i$$

Avec  $K_i$  : coefficient de réponse du détecteur

La stabilité des conditions d'analyse laisse le coefficient constant, ce qui donne linéarité entre la variation des paramètres et les différentes concentrations de l'analyte. Cette linéarité est la base des différentes méthodes qui permettent la détermination de la concentration d'un échantillon inconnu. Parmi ces méthodes, la méthode d'étalonnage qui est la plus utilisée en CPL. Son principe est de tracer une courbe représentant la variation de signal (aire ou hauteur) en fonction de la quantité d'analyte.

Cette courbe est traduite par l'équation :

$$Y = a \cdot x + b$$

a : pente de la droite.

b : ordonné à l'origine

### 4.7. Protocole de dosage :

#### 4.7.1. Prélèvement de la vitamine D :

0,5 ml de sérum des échantillons étudiés ont été placés dans des tubes à essai en verre, après incubation pendant 10 min à température ambiante, 500  $\mu$ L de méthanol et d'isopropanol (90 :10, v / v) ont été ajoutés et les tubes ont été mélangés au vortex pendant 15 s. 1,5 ml d'aliquote de n-hexane ont été ajoutés et les tubes mélangés au vortex pendant 60 s ont été centrifugés à 1000 t/min pendant 3 min. La phase n-hexane a été soigneusement transférée dans des micro-tubes coniques et évaporée à sec avec un courant de N<sub>2</sub>. Lorsque d'autres volumes de sérum ont été utilisés pour l'extraction, le volume de méthanolisopropanol et de l'hexane ont été réglés pour donner les mêmes proportions que celles décrites ci-dessus

Mesures chromatographique Les extraits des échantillons obtenus ont été redissous dans 125  $\mu$ L de méthanol, puis injectés à l'aide d'un injecteur automatique (SIL-20A/20AC Autosampler, Shimadzu, Japan) dans une colonne C-18 (Supelcosil LC-18, 5 $\mu$ m : 25cm x 4,6mm). Une unité de gradient passe pression HPLC (LC-20AD UFLC, Shimadzu, Japan) à un débit de 2,3 ml/ min a été utilisé. Pour la détermination de la 25-OHD, la séparation a été effectuée selon la procédure suivante : 0-7 min, méthanol-eau (85 :15, v/v) (solution A) ; 7-25 min, un gradient linéaire de 100% de solution A à un mélange méthanol-isopropanol-eau 100% (87,5 :10 :2,5, v/v) (solution B). Entre chaque injection, la colonne a été rincée pendant 10 min avec du méthanol, suivie d'un équilibre avec la solution A pendant 5 min. L'analyte à la sortie de la colonne a été contrôlé à 265 nm par un détecteur UV-Visible (SPD-M20A, Shimadzu, Japan).



# **Résultats et discussion**

## 5. Résultats et discussion :

### 5.1. Résultats :

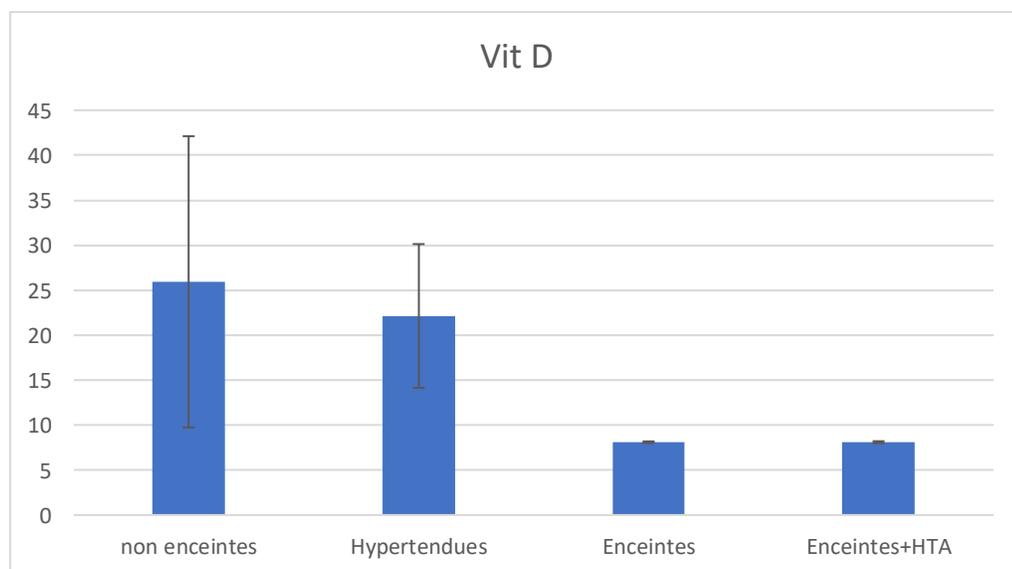
Nos résultats montrent une carence en vitamine D dans les quatre cas étudiés (Femmes non enceintes, Femmes hypertendus, Femmes enceintes, Femmes enceintes hypertendus). Les valeurs de la vitamine D sont illustrées dans le (tableau 4).

**Tableau 4 : Données de la vitamine D de la population étudiée : femmes non enceintes, femmes hypertendues, femmes enceintes, femme enceintes hypertendues**

Population		Femmes		
Cas clinique	Non enceintes	Hypertendues	Enceintes	Enceintes + HTA
Vit D	25,93±16,1 <sup>a</sup>	22,13±7,9 <sup>a</sup>	8,1±0,089 <sup>b</sup>	8,1±0,11 <sup>b</sup>

Les valeurs maximales des vitamines D sont enregistrées chez les femmes non enceintes à une valeur de 25,93 ng /ml et les femmes hypertendues à une valeur de 22,13 ng/ml.

La vitamine D est inférieure par rapport aux normes chez les femmes enceintes et les femmes enceintes hypertendues dont les valeurs sont de : 8,1 ng/ml (Figure 1).



**Figure : le taux de la vitamine D chez les différents cas : femmes non enceintes, femmes hypertendues, femmes enceintes, femme enceintes hypertendues.**

### 3.1. Discussion général :

Chez les Femmes non enceintes et les femmes hypertendus on constate une insuffisance en vit D tandis que chez les femmes enceintes et les femmes enceintes hypertendues on a une carence en vit D, la valeur de la vitamine D est beaucoup plus basse chez les femmes enceintes et les femmes enceintes hypertendus.

On note que la valeur normale de la vitamine D est de 30 ng/ml.

Les résultats de l'étude de l'échantillon mènent à supposer des causes multifactorielles :

- L'Age de la femme enceinte : qui dans notre échantillon va varier dans un intervalle allant de 26 à 37 ans.
- Le mois de grossesse : allant de 1 à 4 mois.
- La supplémentation en vitamine D.
- Un passage placentaire pourrait diminuer le taux de la vitamine D chez les femmes enceintes.
- Le dysfonctionnement du foie et des reins pour permettre l'oxydation ainsi que l'hydroxylation de la 25-OH-D en 1,25-OH-D active.
- Le dysfonctionnement du récepteur ubiquitaire de la vitamine D le VDR.
- La ration calcique journalière qui permet l'absorption de la vitamine D au niveau de l'intestin.
- Antécédents génétique d'un déficit du métabolisme de la vitamine D.
- La saison du prélèvement qui est dans notre cas Hiver, Printemps.
- La localisation géographique ou l'habitat.
- L'alimentation équilibrée et variée pour avoir le bon apport en vitamine D.
- La durée de l'exposition solaire.
- Le phénotype : Les personnes ayant une couleur de peau claire ont une synthèse cutanée plus importante que les personnes ayant une peau foncée.
- Le style vestimentaire (selon les parties du corps exposées) et l'utilisation d'un écran totale.

### **Pour le cas de la carence en vitamine D des femmes enceintes et femmes enceintes hypertendus (pré-éclamptiques) :**

De nombreuses études cliniques réalisées ces dernières années ont permis de mieux connaître le métabolisme de la vitamine D chez la femme enceinte et la femme enceinte atteinte d'hypertension.

C'est ainsi qu'on cite le travail des chercheurs qui ont soutenu et confirmé nos résultats.

Une étude a été menée à Kuala Lumpur dans une zone ensoleillée une prévalence importante de carence en vitamine D a eu lieu au près de 71,7% a été découverte lorsque les femmes enceintes étaient testé au cours du troisième trimestre, 21% des patients étaient insuffisants en vitamine D et seulement 7,3 % des patients avaient des niveaux adéquats de vitamine D ( **Lee *et al.*, 2017**).

D'autres études réalisées par Shibata et al affirme cette études à Kuala Lumpur qui ont montré la prévalence de l'hypovitaminose D avec un taux de 25-OH-vit D inférieur à 20 ng/mL jusqu'à 89,5% des femmes enceintes au troisième trimestre.

Une autre étude portant sur 102 femmes enceintes en Malaisie a montré que la prévalence de la carence en vitamine D était de 60 % et 37 % aux deuxième et troisième trimestres, respectivement (**Jan-Mohammed *et al.*, 2014**).

Des recherches ont montré une prévalence en hypovitaminose plus faible de 33,3 % par rapport à l'études de Lee et al . Cela peut être dû à d'autres facteurs comme le pays de résidence, les antécédents génétiques, les activités physiques et la supplémentation en vitamines (**Landqvist *et al.*, 2016**).

Durant la grossesse, Le taux plasmatique de 25 OHD au cours de la grossesse est en relation avec l'apport alimentaire en vitamine D, la saison de l'année et la résidence de la mère plus qu'en rapport avec le stade de la grossesse. Lorsque l'apport en vit D exogène ou endogène est suffisant, la concentration en 25 OHD plasmatique chez la femme gestante est normale et non différente de celle observée chez une femme non gestante.

A l'inverse, la concentration en 25(OH)D plasmatique est abaissée si les apports exogènes ou la synthèse endogène sont abaissés. Toutefois la grossesse par elle-même serait capable de perturber le métabolisme de la vit D au cours des dernières semaines de la gestation (**Salle *et al.*, 2000**).

Salle et al à aussi montrer qu'à cette période de la grossesse, le taux de 25(OH)D n'est plus corrélé avec l'apport en vit D et devient moindre chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte. Le passage transplacentaire de la 25(OH)D au cours du dernier trimestre pourrait être responsable de la diminution du taux plasmatique maternel suggérant ainsi que les besoins maternels en vit D pourraient être augmentés en fin de grossesse.

les modifications du métabolisme phosphocalcique sont nombreuses. En particulier la concentration sanguine du calcium total diminue progressivement pour atteindre une valeur comprise entre 2 et 2.2 mmol/L à la fin du dernier trimestre. En revanche, le calcium ionisé plasmatique ne varie pas. La variation du calcium total plasmatique est secondaire à l'augmentation du volume extracellulaire et du volume plasmatique (**Pitkin et al., 1979; Pitkin et al., 1980**).

### **En cas de grossesse avec (pré-éclampsie):**

Les avis des auteurs ont également confirmé nos résultat concernant la carence en vitamine D chez les femmes enceintes hypertendus.

En 2010, Shand et al 78% étaient en carence de vitamine D (25OHD <75 nmol/l) et 53% étaient déficientes en vitamine D (25OHD <50 nmol/l).

En 2013, Aghajafari et al ont publié une revue systématique et des études observationnelles, montrant l'association entre le statut 25(OH)D maternel et le risque de PE. L'analyse a révélé que la PE était significativement associée à des concentrations de 25(OH)D <50 nmol/L, <20 ng/ml.

Une carence généralisée en vitamine D a été signalée chez les femmes enceintes dans le monde (**Saraf et al., 2016**).

Shin et al ont démontré que les femmes atteintes de PE présentent des altérations du métabolisme du calcium et de la vitamine D .

En comparant à un placenta normale, il a été démontré que l'expression de l'ARNm des enzymes métabolisant la vitamine D CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 et du récepteur de la vitamine D (VDR) a été augmentée et diminuée dans les placentas des femmes atteintes de PE (**Díaz et al., 2002; Fischer et al., 2007; Ma et al., 2012**) , ce qui a fait preuve d'une perturbation de l'homéostasie métabolique de la vitamine D dans le placenta pré-éclamptique ( **Ma et al., 2012**).

Une hypothèse a été suggérée par Shin et al, que des valeurs basses de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D faiblement circulante cause un déséquilibre de la fonction immunitaire, favorisant un environnement pro-inflammatoire ( **Tamblyn et al., 2015**) et une perturbation de l'implantation ( **Shin et al., 2010**).

En effet, L'augmentation du facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  stimule le catabolisme du 1,25(OH)<sub>2</sub>D, contribuant à la baisse des taux de calcium circulant observés dans les grossesses diagnostiquées avec PE ( **Diaz et al., 2009 ; Lewis et al., 2010**).

En 2015, Pena et al, ont montré une concentration de 25(OH)D plus faible trouvée parmi les femmes enceintes prééclamptiques au Brésil.

Ces concentrations en 25(OH)D ont été significativement réduites chez les femmes iraniennes diagnostiquées pré-éclamptiques ( **Abedi et al., 2014; Mohaghegh et al., 2015**)

### **Pour le cas de femme hypertendue :**

Nos résultats montrent que les femmes hypertendues elles ont une insuffisance en vit D ( $22,13 \pm 7,9$ ) moins de 30 ng /mg, résultats confirmés par ceux de Phan et Burnier, ont montré que chez la souris, la vit D, dans sa forme active, serait un régulateur du système rénine- angiotensine et de l'hypertrophie des cardiomyocytes, et Kunutsor et al, montrent des associations temporelles entre vit D basse et présence d'une HTA. Plus intéressante est la publication très récente d'une méta-analyse qui regarde le risque d'HTA incidente en population générale. À partir de 283 537 participants ayant présenté 55 816 HTA incidentes, 7 études ayant mesuré la

Concentration de 25(OH) D montrent une réduction du risque d'HTA entre les tertiles extrêmes de 25(OH) D ( **Courbebaisse et al., 2014**).

Le traitement par la forme active de la vit D permet une régulation de plusieurs composants du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). Une augmentation de l'activation du SRAA est observée chez les souris invalidées pour le VDR ou pour la 1 $\alpha$ -hydroxylase. Ces souris ont une augmentation de leur pression artérielle et une hypertrophie cardiaque corrigées par l'administration d'agents inhibiteurs du SRAA. Chez les souris invalidées pour la 1 $\alpha$ -hydroxylase, l'administration de calcitriol permet également de freiner l'activation du SRAA et de corriger l'hypertension artérielle (HTA) et l'hypertrophie cardiaque. ( **Cormier et al., 2013**)

Ainsi, dans un modèle de rat hypertendu, l'administration de vit D a permis de diminuer la pression artérielle. Les enquêteurs pensent que la large distribution tissulaire des récepteurs de la vit D, qui comprend les cellules musculaires lisses vasculaires, l'endothélium et les cardiomyocytes, expliqueraient ces résultats encourageants. L'effet de la vit D, selon Phan et Burnier, est assuré par l'intermédiaire d'un récepteur à la vit D ubiquitaire, qui appartient à la super famille des récepteurs nucléaires. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'activation du calcitriol in vitro entraînerait directement la suppression du gène codant pour la rénine responsable de la prolifération et de la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires, et inhibe également la libération des cytokines inflammatoires. Ainsi, l'absence de récepteurs de la vit D aurait pour conséquence une régulation renforcée du système rénine-angiotensine aboutissant à une HTA et surtout à une hypertrophie ventriculaire gauche. (Nkembe *et al.*, 2009)

### **Pour le cas de femme non enceinte :**

Nous avons observé que le caractère endémique de la carence en vit D dans le cas de femmes non enceintes est de concentration < 30 ng/ml. Comparer ces résultats aux autres études a été difficile, car la définition des niveaux de carence variait selon les auteurs. Le seuil de 75 nmol/L a été établi chez des personnes plus âgées dont on sait que le métabolisme osseux est différent de celui de la femme jeunes chez laquelle il existe l'intervention de nombreux facteurs, notamment hormonaux. Si nous avons retenu ce seuil comme seuil de normalité, nous aurions obtenu la meme prévalence de 99 % d'hypovitaminose D dans cette population Les caractéristiques des populations étudiées dans la littérature étaient différentes de celles de notre population, les facteurs influencent la concentration sérique en vit D cités ci-dessus (Belaid *et al.*,2008).

## Conclusion :

La vit D semble être un paramètre important de santé en général. De nombreuses données épidémiologiques corroborées par un rationnel théorique suggèrent qu'un déficit en vit D, particulièrement fréquent dans la population générale, pourrait constituer un facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

De faibles concentrations sanguines de vit D chez les femmes enceintes ont été associées à des complications de grossesse.

Il existe une relation dose-réponse entre les niveaux de vit D et le risque de PE. Plus le niveau de 25-OH-D est bas, plus le risque de PE est élevé. Par conséquent, la carence en vit D chez les femmes enceintes est un facteur de risque indépendant de PE. La recherche montre également que la carence en vit D est courante chez les femmes enceintes. L'information est pour le moins inquiétante, d'autant plus que la plupart des femmes déclarent prendre des suppléments vitaminiques.

Les experts en vit D estiment que la supplémentation en vit D pour les femmes enceintes sera une solution pour réduire l'incidence de la pré-éclampsie, mais les recommandations actuelles ne couvrent pas les besoins pendant la grossesse.

Dans l'attente de nouvelles études permettant d'apporter les preuves nécessaires pour convaincre les professionnels de santé tels que les gynécologues, les obstétriciens et les sages-femmes doivent être sensibilisés à l'importance du dépistage et de la prévention de la carence en vit D chez leurs patientes.

Une information sur les besoins en vit D, les apports de l'alimentation et l'importance de l'ensoleillement devrait être délivrée à toute femme enceinte. Une vigilance particulière devrait également être accordée aux femmes à carnation foncée et/ou résidant dans des régions peu ensoleillées.

## Références bibliographiques

- . **Adams JS, Hewison M.** Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 95 : 471-478.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin.** Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 77, 67–75 (2002).
- Amstutz V et al.** Vitamin D : update and recommendations. *Revue Med Suisse* 2011 : 7 (319) ; 2332, 2334-7.
- Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M, et al.** Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* 2010 (in press)
- Bacchetta, J.** « Rachitismes ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2017 30 : (1) ; 20-29.
- Bacchetta, J., B. Ranchin, L. Dubourg, et P. Cochat.** « Vitamine D : un acteur majeur en santé ? » *Archives de pédiatrie* 2010 : 17 ; 1687-1695
- Barton, J. R., O'brien, J. M., Bergauer, N. K., Jacques, D. L. & Sibai, B. M.** Mild gestational hypertension remote from term : progression and outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 979–983 (2001).
- Barton, J. R., Witlin, A. G. & Sibai, B. M.** Management of mild preeclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol.* 42, 455–469 (1999).
- Belaid, S., Martin, A., Schott, A.-M., Laville, M., & Le Goaziou, M.-F. (2008).** *La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. La Presse Médicale, 37(2), 201–206.* 2007.06.024
- Benachi A et al.,** Vitamine D et grossesse, *Presse Med* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.007>.
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al.** La vitamine D chez l'adulte : Recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011 ; 40 :673-82.
- Bensaghir, I.** Vitamine D Et Infection. [Thèse de doctorat, faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc], (2019).
- Berkane, N.** [Gestational hypertensions : definitions and consequences in outcome of pregnancy]. *Ann. Fr. Anesthésie Rèanimation* 29, e1 -6 (2010).
- Bui, T., & Christin-Maitre, S. (2011).** *Vitamine D et grossesse. Annales d'Endocrinologie, 72, S23–S28.*

- Capiati DA, Vasquez G, Boland RL.** « Protein kinase C alpha modulates the Ca<sup>2+</sup> in ux phase of the Ca<sup>2+</sup> response to 1 alpha, 25-dihydroxy-vitamin-D3 in skeletal muscle cells ». *Horm Metab Res* 2001 ; 33 ; 201-6.
- Catov, J. M. et al.** Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiol. Camb. Mass* 18, 733–739 (2007).
- Chang, J. J., Muglia, L. J. & Macones, G. A.** Association of early-onset pre-eclampsia in first pregnancy with normotensive second pregnancy outcomes : a population-based study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 117, 946–953 (2010).
- Chang, J. J., Muglia, L. J. & Macones, G. A.** Association of early-onset pre-eclampsia in first pregnancy with normotensive second pregnancy outcomes : a population-based study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 117, 946–953 (2010).
- Chen, C. L. et al.** Review of pre-eclampsia in Taiwan : a multi-institutional study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin. Med. J. Free China Ed* 63, 869–875 (2000).
- Cormier, C., & Courbebaisse, M. (2013).** Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *La Presse Médicale*, 42(10), 1364–1370.
- Courbebaisse, M., & Cormier, C. (2014).** Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 267–272.
- Colombier, M.** Vitamines et grossesse : intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9. [Thèse de doctorat, faculté de pharmacie, Limogne, France], (2015).
- Goldenberg, R. L. & Rouse, D. J.** Prevention of premature birth. *N. Engl. J. Med.* 339, 313–320 (1998).
- Guillaume J, Lafage-Proust MH, Massy ZA et al.** La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. *Néphrologie et thérapeutique* 2009 ; 5 : 520-532.
- Haddad, B. et al.** [Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia]. *Ann. Fr. Anesthésie Rèanimation* 29, e59-68 (2010).
- Haddad, B. et al. [Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia]. *Ann. Fr. Anesthésie Rèanimation* 29, e59-68 (2010).
- Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al.** Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009 ; 28 : 252-56.
- Hernández-Díaz, S., Toh, S. & Cnattingius, S.** Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies : prospective cohort study. *BMJ* 338, b2255 (2009).
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, et al.** Vitamin D and barrier function : a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215:31–8.

- Holick MF and TC Chen.** Vitamin D deficiency : a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008 : 87 (4) ; 1080S-6S.
- Holick MF.** Vitamin D deficiency entire monograph. *BMJ point of care* 2011 ; 1-19.
- Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, et al.** The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha, 25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> in vivo and in vitro. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.). 2004, 18: 2660-2671.
- I.Alilou, S. Safi, Y. Bamou, A. Masrar, H. Hassikou, L. Ballouch.** Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques type 2.2013, Université MOHAMMED V- Souissi. FMPR. Thèse N°240 RABAT, page 6.
- Jones, G., Strugnell, S., & DeLuca, H. F.** Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological reviews*, 1998, 78 (4), pp. 1193-1231
- Lain, K. Y. & Roberts, J. M.** Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 287, 3183–3186 (2002).
- Landrier, Jean-François.** « Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Vitamine D 2014 : 49 (6) ; 245-51.
- Lie, R. T. et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia : population based study. *BMJ* 316, 1343–1347 (1998).
- Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al.** Serum 25-hydroxyvitaminD status of the US population : 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 :1519
- Mallet E.** La vitamine D dont on pensait avoir tout dit : sa carence existe encore et elle n'a pas que des effets osseux. *Archives de Pédiatrie* 2010 ;17 :810-811.
- Mallet.E.** « Vitamine D » *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2014 : 27 ; 29- 38
- Many, A., Hubel, C. A., Fisher, S. J., Roberts, J. M. & Zhou, Y.** Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 156, 321–331 (2000).
- Monnier, L., et C. Colette.** « La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? » *Médecine des Maladies Métaboliques* 2016 : 10 (3) ; 210-18.
- Nissoul, A.** Statut De La Vitamine D Chez Les Diabétiques De Type 2 Avec Ou Sans Rhinopathie Diabétique. [Thèse de doctorat, faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech, Maroc], (2017).
- Nkembe, C.-A., Myara, J., Helft, G., & Blacher, J. (2009).** Vitamine D et risque cardiovasculaire. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 3(3), 247–250, (2009).
- Page, N. M.** The endocrinology of pre-eclampsia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 57, 413–423 (2002).

- Ralph AR, Lucas RM, Norval M.** Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2013 ;13 :77–88.
- Redman, C. W. G. & Sargent, I. L.** Placental stress and pre-eclampsia : a revised view. *Placenta* 30 Suppl A, S38-42 (2009).
- Roberts, J. M. & Cooper, D. W.** Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 357, 53–56 (2001).
- Roberts, J. M. & Lain, K. Y.** Obstetrics. Preterm birth and pre-eclampsia--bad news and good news. *Lancet* 352 Suppl 4, SIV22 (1998).
- Roberts, J. M. et al.** Preeclampsia : an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 1200–1204 (1989).
- Roberts, J. M., Bodnar, L. M., Patrick, T. E. & Powers, R. W.** The Role of Obesity in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 1, 6–16 (2011).
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K.** « Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke : a randomized controlled trial ». *Cerebrovasc Dis* 2005 : 20 ; 187-92.
- Sibai, B. M., el-Nazer, A. & Gonzalez-Ruiz, A.** Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women : subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155, 1011–1016 (1986).
- Sibai, B., Dekker, G. & Kupferminc, M.** Pre-eclampsia. *Lancet* 365, 785–799 (2005).
- Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, et al.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Revue Francophone des laboratoires* 2009 ; 414 : 31-39
- Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, et Marie Courbebaisse.** « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves ». *La Presse Médicale, Vitamine D* 2013 : 42 (10) ; 1343-50.
- Souberbielle, Jean-Claude, Prié Dominique, Courbebaisse Marie, Friedlander Gérard, Houillier Pascal, Maruani Gérard, Cavalier Etienne et Cormier Catherine.** « Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D ». *Annales d'Endocrinologie* 2008 : 69 (6) ; 501-10.
- Souberbielle, Jean-Claude.** « Actualités sur la vitamine D ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2013 : 48 (2) ; 63-74.
- Tonson la Tour Aude, Wilhelm-Bals Alexandra, Gonzalez Nguyen Tang Elsa, Girardin Eric.** « Le point sur la vitamine D ». *Revue médicale suisse Paediatrica* 2012 : 23 (4).

- Tsiaras WG, Weinstock MA.** Factors influencing vitamin D status. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011, 91 : 115-124.
- Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R. & Ayoubi, J.-M.** Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Health Risk Manag.* 7, 467–474 (2011).
- Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF.** Expression of 1,25- dihydroxyvitamin D (3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000 ; 374 :334–8.
- Vincent A, Bernard F, Jacques C, Marc-Antoine K.** **Vitamine D** : actualité et recommandations. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 :2332-2338.
- Visser M, Deeg D, Lips P.** « Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarco- penia) : the longitudinal aging study Amsterdam ». *J Clin Endocrinol Metab* 2003 : 88 ; 5766-72
- Von Dadelszen, P., Magee, L. A. & Roberts, J. M.** Subclassification of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy* 22, 143–148 (2003).
- Vonderweidt, F.** Recherche D'un Lien Entre Le Taux De Vitamine D Et Les Complications Du Diabète Gestationnel. [Thèse de doctorat, faculté des sciences médicales, Bordeaux, France], (2018).
- Yu CK, Sykes L, Sethi M et al.** Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 70 : 685