

# **La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse**

---

**Florence TREMOLIERES**

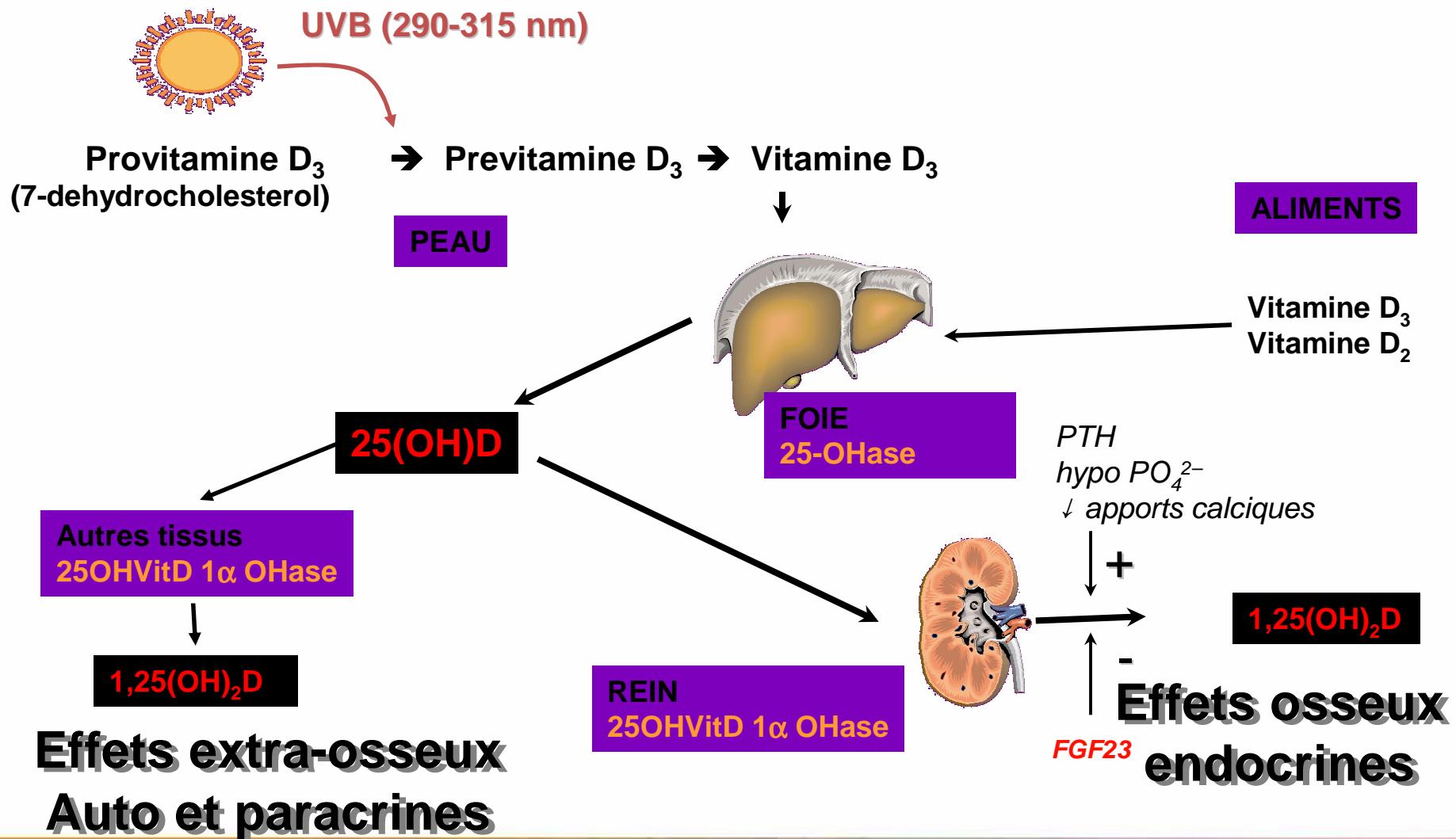
**Centre de Ménopause et de Maladies Osseuses Métaboliques**

**Hôpital Paule de Viguier  
Toulouse**

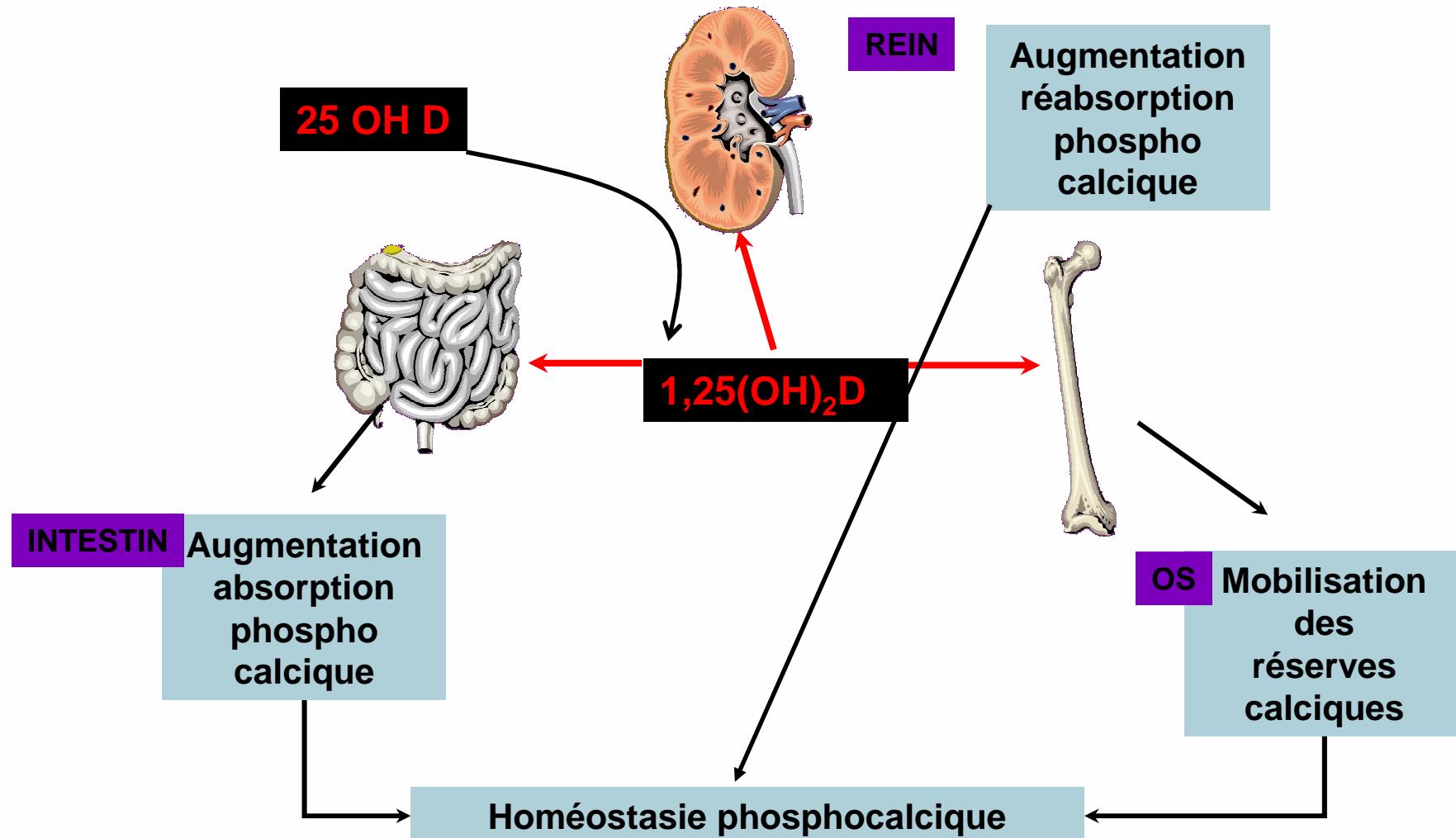


**JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU GRI**

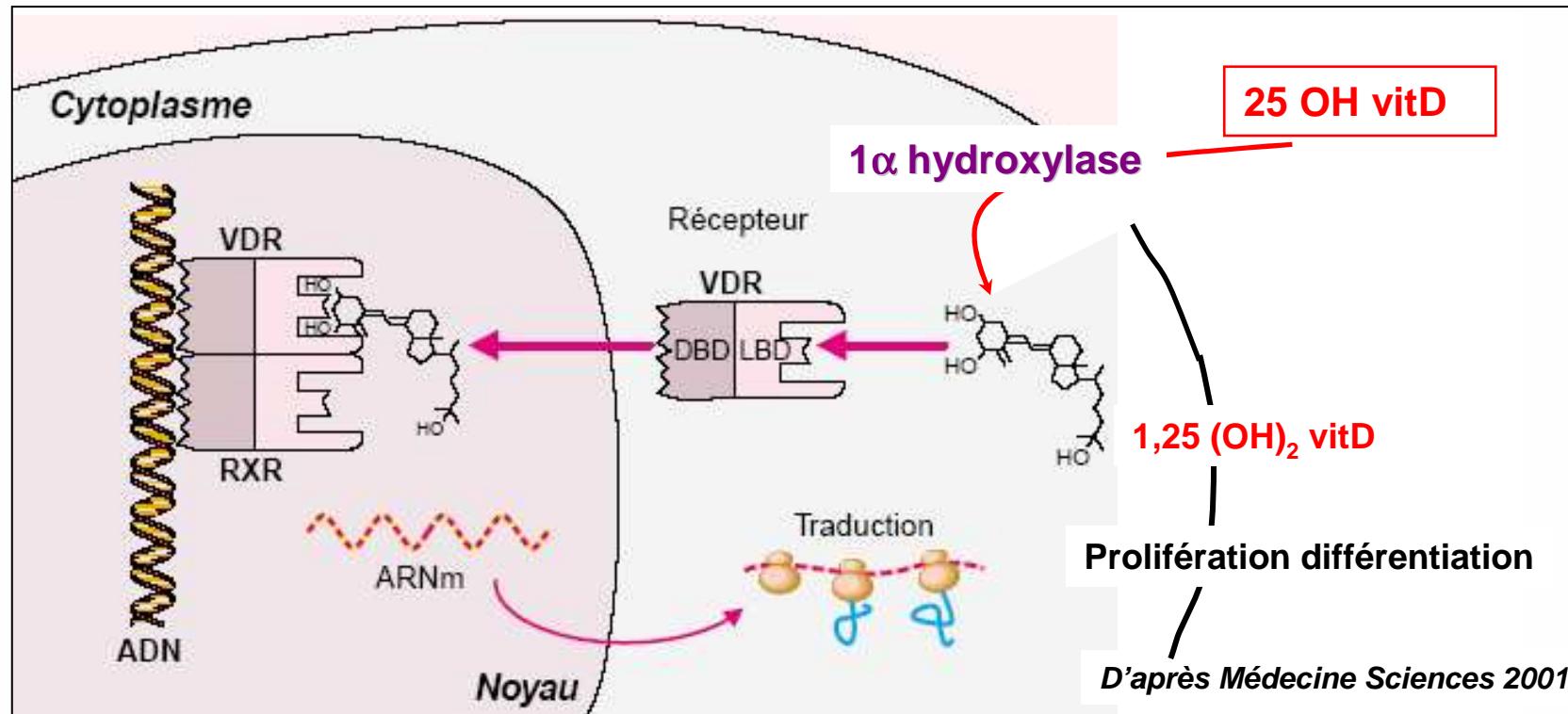
# Origine et métabolisme de la vitamine D



# Effets endocrines de la vitamine D



# Effets auto-paracrines de la vitamine D



Système immunitaire  
macrophages

Muscle

Placenta

colon

Prostate

Peau

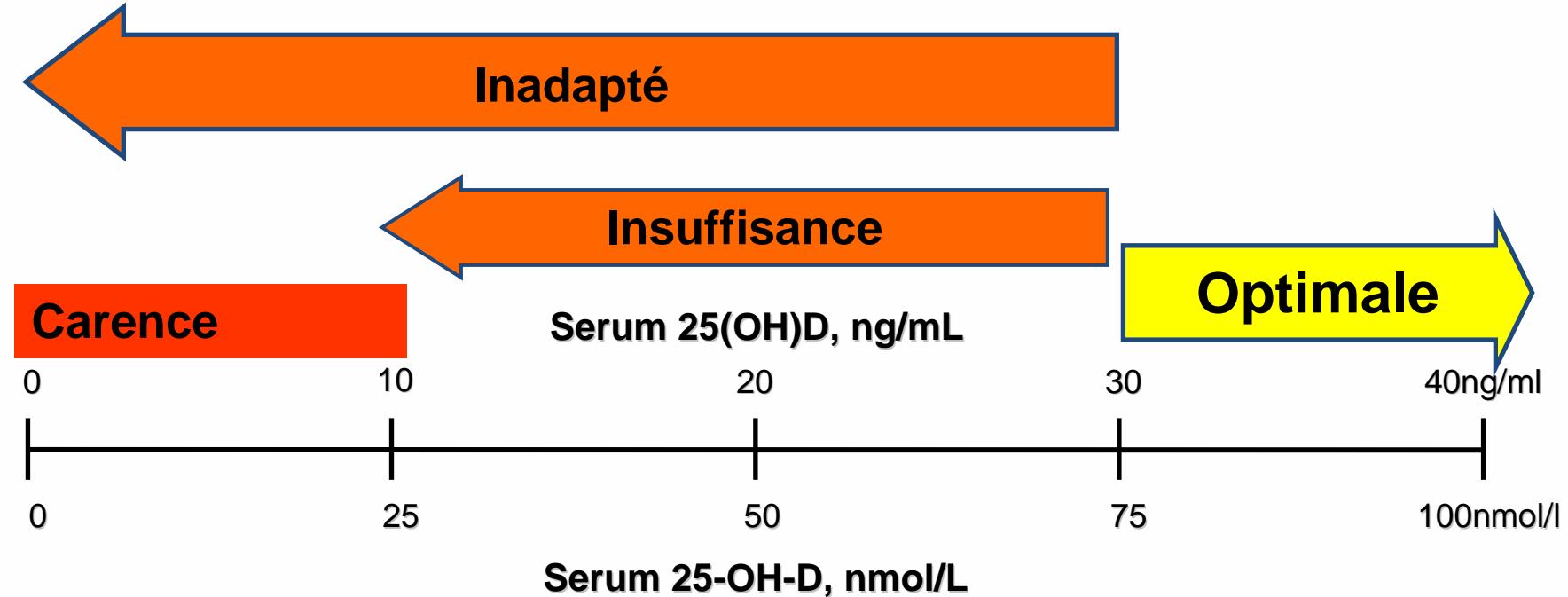
Système cardiovasc

Pancréas

La littérature en faveur d'une relation inverse entre le statut en vitamine D et le risque de cancer. La vitamine D réduirait la mortalité de 17 types de cancers différents!

# **Statut vitaminique D Quelles normes ?**

# Valeur seuil de 25-OH-D = 30ng/ml

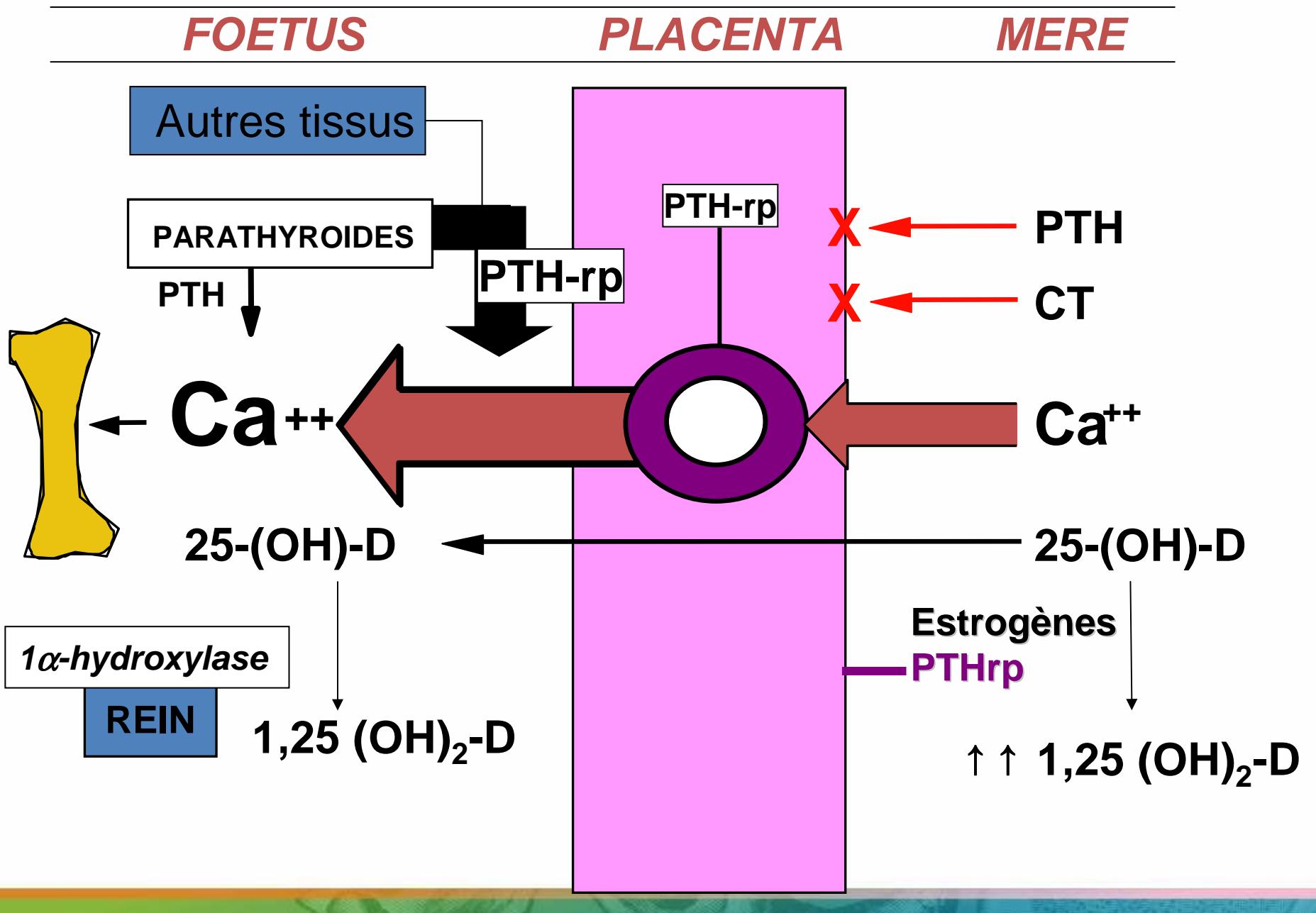


Vitamin D deficiency <9 ng/mL; vitamin D inadequacy <30 ng/mL

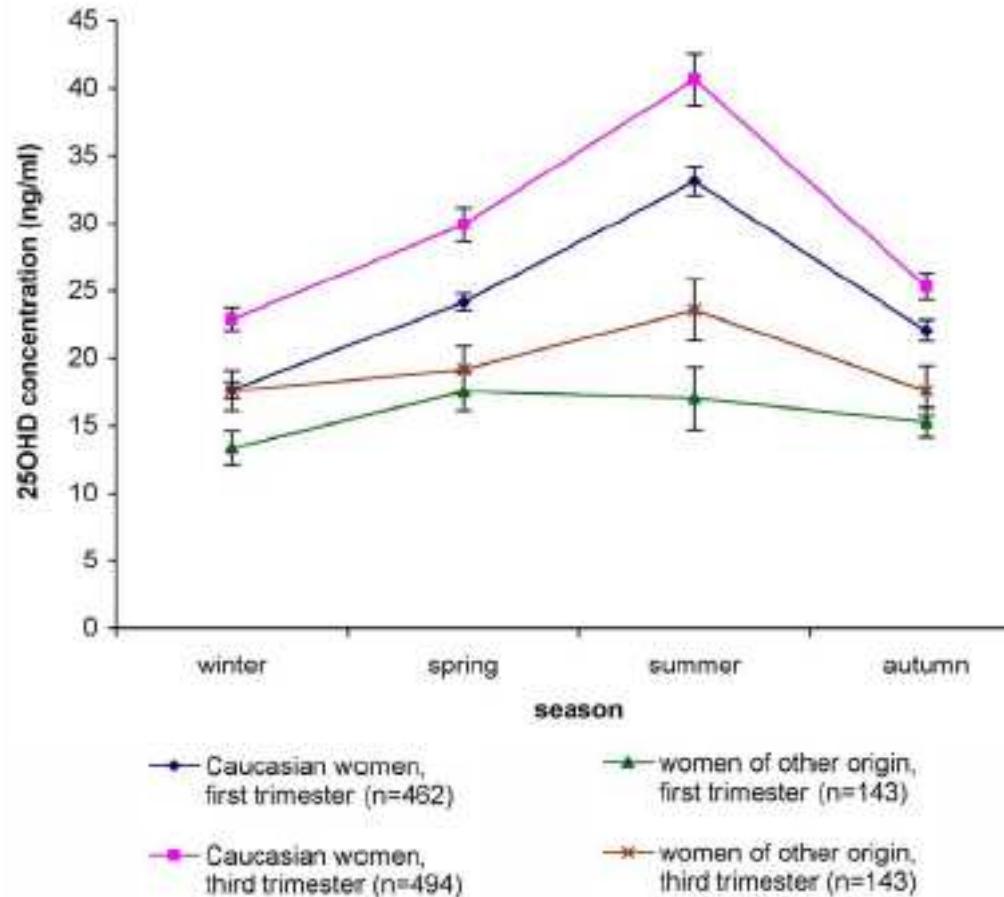
Adapted from Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Institute of Medicine, National Academy Press; 1997; Friedman PA. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006:1647–1678; Lips P, et al. J Intern Med. 2006;260:245–254; Thomas MK, et al. N Engl J Med. 1998;338:777–783; Binkley N, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3152–3157; Grant WB, et al. Altern Med Rev. 2005;10:94–111; Chapuy MC, et al. Osteoporos Int. 1997;7:439–443; Malabanan A, et al. Lancet. 1998;351:805–806; Bischoff-Ferrari HA, et al. Am J Clin Nutr. 2006;84:18–28; Dawson-Hughes B, et al. Osteoporos Int. 2005;16:713–716

Bischoff-Ferrari, et al. Osteoporos Int 2007; 18:401-407.

# Vitamine D et grossesse



# Taux de 25OH-D et grossesse en Belgique



	All women	1 <sup>st</sup> trimester	3 <sup>rd</sup> trimester
N	1300	633	665
Age	28.5 ± 5.1	28.3 ± 5.1	28.8 ± 5.1
Gestational weeks	22.2 ± 12.5	9.9 ± 2.8	34.1 ± 3.6
25-(OH)D(ng/ml)			
Median	21.2	20.4	22.7*
IQR	13.8–30.0	13.6–26.7	14.3–34.1
95% CI	20.5–22.2	19.3–21.1	21.6–24.4
% <10 ng/ml	12.1	11.6	12.6
% <20 ng/ml	44.6	47.0	42.3
% <30 ng/ml	74.1	82.2	66.7

\*Different from first women, p <0.001  
doi:10.1371/journal.pone.0171060

D'après Vandevijvere S, PLoS ONE 2012

# Taux de 25OH-D et grossesse au Royaume-Uni

## Facteurs d'influence

Variable	Category	Vitamin D (nmol L <sup>-1</sup> )	Vitamin D classification		
			Adequate (>75nmol L <sup>-1</sup> )	Insufficient (25–74nmol L <sup>-1</sup> )	Deficient (<25nmol L <sup>-1</sup> )
			n (%)	n (%)	n (%)
Total	(n = 346)	35 (19, 64)	64 (18%)	156 (45%)	126 (36%)
Skin tone	Light (n = 103)	64 (41, 102)	44 (43%)	49 (48%)	10 (10%)
	Dark (n = 243)	26 (15, 45)	20 (8%)	107 (44%)	116 (48%)
Quarter	Jul–Sep	38 (22, 76)	22 (26%)	38 (45%)	25 (29%)
	Oct–Dec	38 (18, 66)	15 (19%)	37 (46%)	29 (36%)
	Jan–Mar	26 (12, 48)	8 (11%)	31 (41%)	37 (49%)
	Apr–Jun	32 (20, 60)	19 (18%)	50 (48%)	35 (34%)
BMI <sup>†</sup>	<30 (n = 277)	36 (20, 64)	52 (19%)	128 (46%)	98 (35%)
	≥30 (n = 43)	26 (13, 51)	5 (12%)	18 (42%)	20 (47%)
Trimester <sup>‡</sup>	First	36 (21, 64)	30 (20%)	67 (46%)	50 (34%)
	Second	33 (17, 64)	29 (18%)	69 (43%)	64 (40%)
	Third	29 (17, 54)	3 (10%)	17 (57%)	10 (33%)
Parity*	0	36 (18, 66)	34 (20%)	77 (45%)	62 (36%)
	1	40 (22, 65)	24 (22%)	50 (45%)	36 (36%)
	2+	33 (17, 48)	6 (10%)	28 (47%)	26 (26%)

BMI, body mass index; IQR, interquartile range. \*Three patients with missing parity values. <sup>†</sup>Seven patients with missing trimester values.

<sup>‡</sup>25 patients with missing BMI values.

D'après McAree T et al, *Maternal & Child Nutrition* 2013

# **Supplémentation vitaminique D au cours de la grossesse : recommandations**

---

**FAO/WHO 2002 :** **200 UI/j (5 µg/j)**

**CNGOF 2007 :** **100 000 UI vitamine D3**  
**début du 3<sup>ème</sup> trimestre**

**Canadian Pediatric**

**Society 2007 :** **2000 UI/J - 3<sup>ème</sup> trimestre**

**IOM 2010 :** **600 UI/j (15 µg/j)**

**Endocrine**

**Society 2011 :** **600 UI/j (15 µg/j)**

**ACOG 2011 :**

- Pas de recommandation de screening, ni de supplémentation systématique**
- Si déficit : 1000 - 2000 UI/j**

# Carence en vitamine D et grossesse

## Effets osseux

Ostéomalacie

Mère

## Effets extra-osseux

↑ risque pré-éclampsie  
↑ diabète gestationnel  
↑ vaginose bactérienne  
↑ fréquence césarienne

Hypocalcémie

néonatale

Rachitisme

Retard de croissance

Acquisition du CMO ?

Foetus

↑ risque de RCIU

↑ fréquence bronchiolite

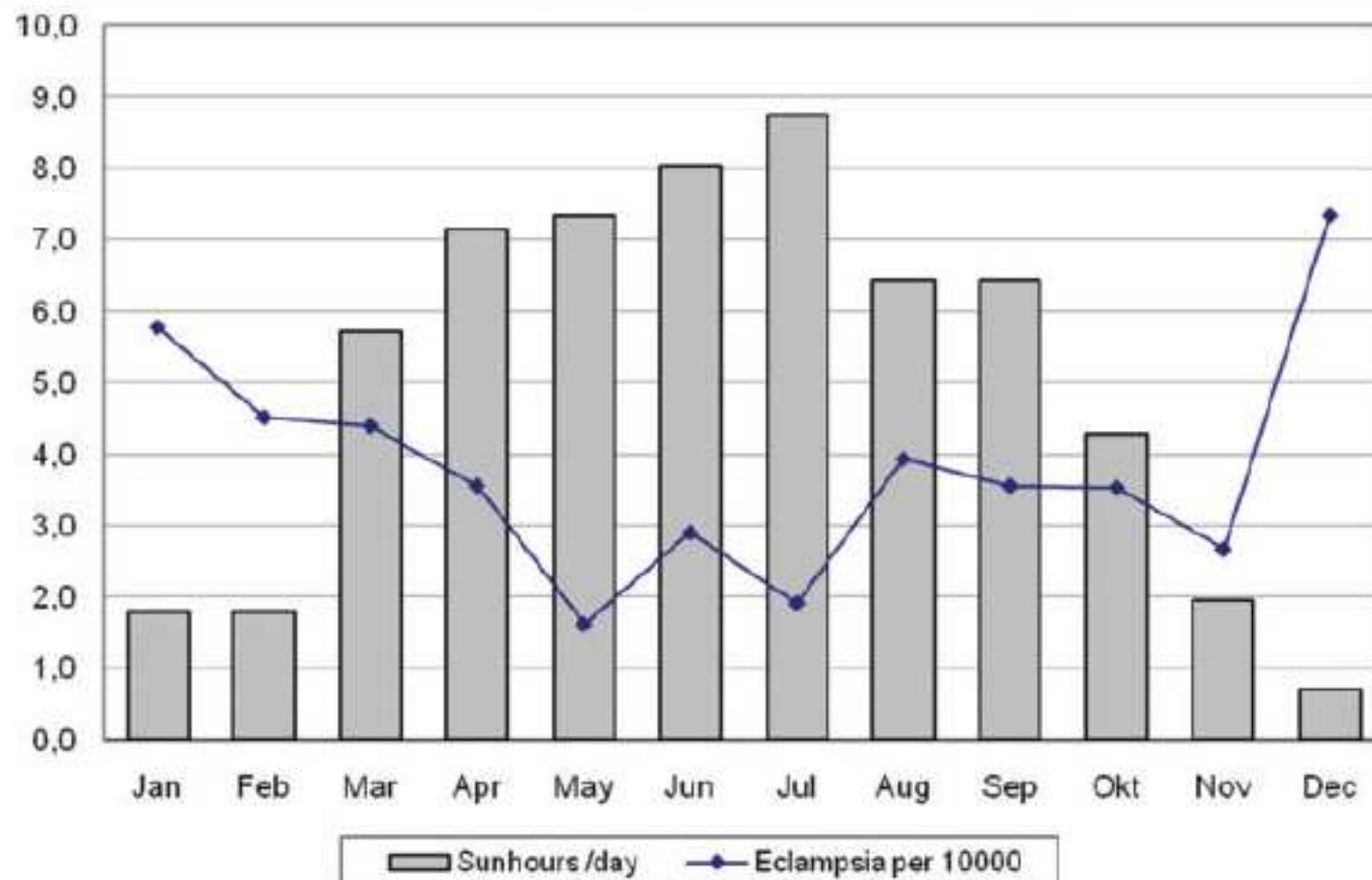
↑ risque asthme et atopie

↑ risque de schizophrénie

↑ risque de SEP

# Incidence de l'éclampsie en Norvège

## Relation avec l'ensoleillement



D'après Ryslander A et al, Acta Obstet Gynecol Scandinavia 2010

# Apports vitaminique D pendant la grossesse et risque de pré-éclampsie en Norvège

Vitamin D Supplements			No.	Preeclampsia No. (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> OR (95% CI)
Before Pregnancy	Early Pregnancy	Late Pregnancy				
No	No	No	6403 <sup>b</sup>	395 (6.2)	1.0	1.0
No	Yes	No	1509	75 (5.0)	0.81 (0.63–1.02)	0.83 (0.65–1.05)
No	No	Yes	4288	221 (5.2)	0.84 (0.71–0.98)	0.88 (0.75–1.04)
No	Yes	Yes	5100	250 (4.9)	0.79 (0.68–0.93)	0.87 (0.75–1.02)
Yes	No	No	106	5 (4.7)	0.76 (0.32–1.81)	0.81 (0.34–1.91)
Yes	Yes	No	699	29 (4.1)	0.67 (0.47–0.97)	0.72 (0.50–1.03)
Yes	No	Yes	287	13 (4.5)	0.73 (0.43–1.26)	0.83 (0.49–1.42)
Yes	Yes	Yes	3665	161 (4.4)	0.71 (0.60–0.85)	0.81 (0.68–0.97)

<sup>a</sup>Adjusted for maternal age, prepregnancy body mass index, maternal height, season of birth, maternal education, and smoking.

<sup>b</sup>Reference category.

**10-15 µg/j = 27% de réduction du risque de pré-éclampsie**

D'après Haugen M et al, Epidemiology 2009

# Statut vitaminique D et diabète gestationnel

---

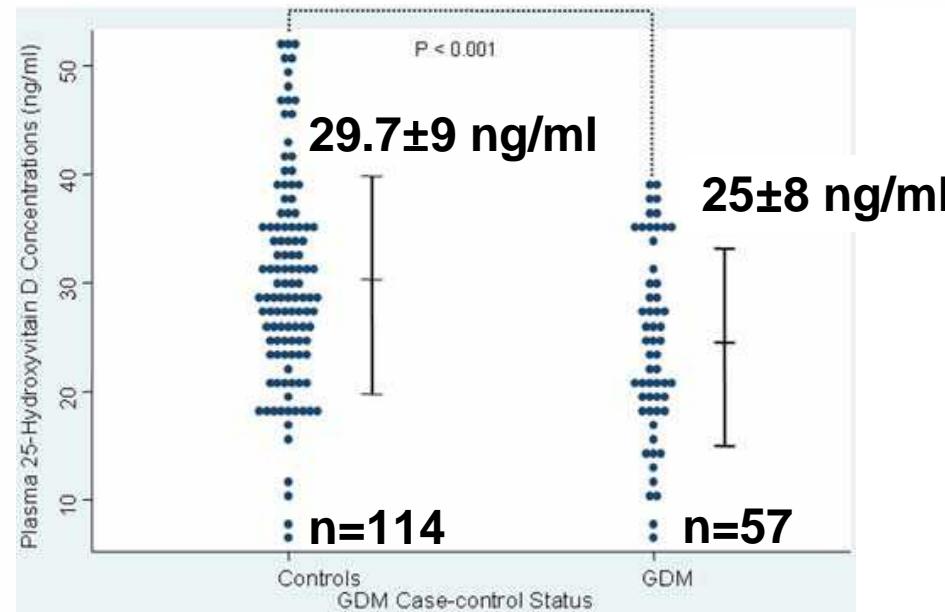
**Associations entre un taux bas de 25(OH)-vitamine D et :**

- la résistance à l'insuline (HGPO, glycémie à jeun)
- les dysfonctions des cellules  $\beta$  du pancréas
- l'augmentation du risque de diabète de type 2
- l'incidence du diabète de type 1 (Europe du Nord)

**Association entre la supplémentation vitaminique D lors de la 1<sup>ère</sup> année de vie post-natale et l'incidence du diabète de type 1**

*Zipitis CI et al, Arch Dis Child 2008*

# Statut vitaminique D et diabète gestationnel



Vitamin D deficiency*	Overweight**	GDM Cases (N = 57)	Controls (N = 114)	Adjusted <sup>1</sup> OR (95% CI)
No	No	22	75	1.00 (referent)
Yes	No	7	9	2.36 (0.75–7.43)
No	Yes	16	23	2.24 (0.99–5.08)
Yes	Yes	12	7	4.93 (1.63–14.9)
<i>P</i> value for interaction term				0.93

D'après Zhang C et al, PLoS ONE 2009

# Statut vitaminique D et pathologies maternelles pendant la grossesse

---



## Etudes d'observation discordantes :

- Hétérogénéité des population étudiées (Europe du Nord vs USA) avec statuts vitaminique D différents
- Moment du dosage (1<sup>er</sup> T)
- Faible nombre de cas pour certaines études
- Méthodologie statistique non adéquate
- Facteurs d'ajustement différents (IMC, race ...)
- Techniques de dosage du 25(OH)-D différentes



## Pas d'étude d'intervention significative (*puissance*)



## Lien de causalité à ce jour non établi

# Essai d'intervention : vitamine D2

48 femmes vs 29 femmes contrôles

3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (naissance février/mars)

Randomisation : 1000 UI/j pdt 3 mois vs 200 000 UI le 7<sup>ème</sup> mois

	Contrôles (n=29)	1000 UI/j (n=21)	200 000 UI (n=27)
<b>Mère :</b>			
Calcium (nmol/l)	<b>2.10 ± 0.11</b>	<b>2.15 ± 0.09</b>	<b>2.15 ± 0.11</b>
25OH-D (nmol/l)	<b>9.4 ± 4.9</b>	<b>25.3 ± 7.7</b>	<b>26.0 ± 6.4</b>
1,25 diOH-D (pmol/l)	<b>66.1 ± 14</b>	<b>49.9 ± 16</b>	<b>49.9 ± 16</b>
<b>Foetus (cordon) :</b>			
Calcium (nmol/l)	<b>2.37 ± 0.11</b>	<b>2.44 ± 0.14</b>	<b>2.41 ± 0.20</b>
25OH-D (nmol/l)	<b>5.3 ± 2.5</b>	<b>15.7 ± 5.1</b>	<b>18.2 ± 5.2</b>
1,25 diOH-D (pmol/l)	<b>47.0 ± 16</b>	<b>42.6 ± 12</b>	<b>46.1 ± 15</b>

D'après Mallet E et al, *Obstet Gynecol*, 1986

# Essais d'intervention : vitamine D3

**NHICD trial :** 491 femmes (341 final)  
12-16 semaines de gestation  
**randomisation :** 400 UI vs 2000 UI vs 4000 UI/j

*Hollis BW et al, J Bone Miner Res 2011*

**Thrasher Research Fund trial :** 257 femmes (161 final)  
< 16 semaines de gestation  
2000 UI pendant 1 mois  
**randomisation :** 2000 UI vs 4000 UI/j

*Wagner CL et al, Am J Obstet Gynecol 2012*

**Analyse combinée :** 504 femmes (758)  
400 UI (n=110); 2000 UI (n=201); 4000 UI (n=193)  
Pré-éclampsie, diabète gestationnel,  
vaginose bactérienne, type d'accouchement  
Poids à la naissance

*Wagner CL et al, J Steroid Biochem Mol Biol 2013*

# Statut vitaminique D au cours de la grossesse selon l'apport en vitamine D

Measure	400-IU group	2000-IU group	4000-IU group	p Value
25(OH)D at baseline, mean $\pm$ SD	61.6 $\pm$ 27.1	58.3 $\pm$ 22.3	58.2 $\pm$ 21.8	0.5
Range	(6.0–172.5)	(14.0–115.3)	(11.8–109.3)	
25(OH)D 1 month before delivery, mean $\pm$ SD	79.4 $\pm$ 34.3	105.4 $\pm$ 35.7	118.5 $\pm$ 34.9	<0.0001
Range	(16.0–193.0)	(17.3–176)	(26.3–243.5)	
25(OH)D at delivery, mean $\pm$ SD	78.9 $\pm$ 36.5	98.3 $\pm$ 34.2	111.0 $\pm$ 40.4	<0.0001
Range	(12.5–159.5)	(18.0–177.0)	(25.0–251.0)	
25(OH)D, 20 to 36 weeks, <sup>a</sup> mean $\pm$ SD	79.1 $\pm$ 29.5	94.4 $\pm$ 26.1	110.8 $\pm$ 28.3	<0.0001
Range	(17.1–162.3)	(16.7–149.1)	(26.5–212.3)	
Achieved 25(OH)D level $\geq$ 80 nmol at 1 month prior to delivery, n (%)	51 (50.0)	82 (73.9)	91 (82.0)	<0.0001
Achieved 25(OH)D level $\geq$ 80 nmol at delivery, n (%)	43 (50.0)	63 (70.8)	68 (82.0)	<0.0001
Achieved 25(OH)D level $\geq$ 80 nmol at 1 month prior to delivery or at delivery, n (%)	57 (52.3)	93 (79.5)	94 (83.9)	<0.0001
Infant birth 25(OH)D, mean $\pm$ SD	18.2 $\pm$ 10.1	22.8 $\pm$ 9.8	26.5 $\pm$ 10.3	<0.0001
Range	(2.4–48.4)	(3.6–47.9)	(2.4–52.0)	

*Par d'hypercalcémie, ni d'hypercalciurie maternelle*

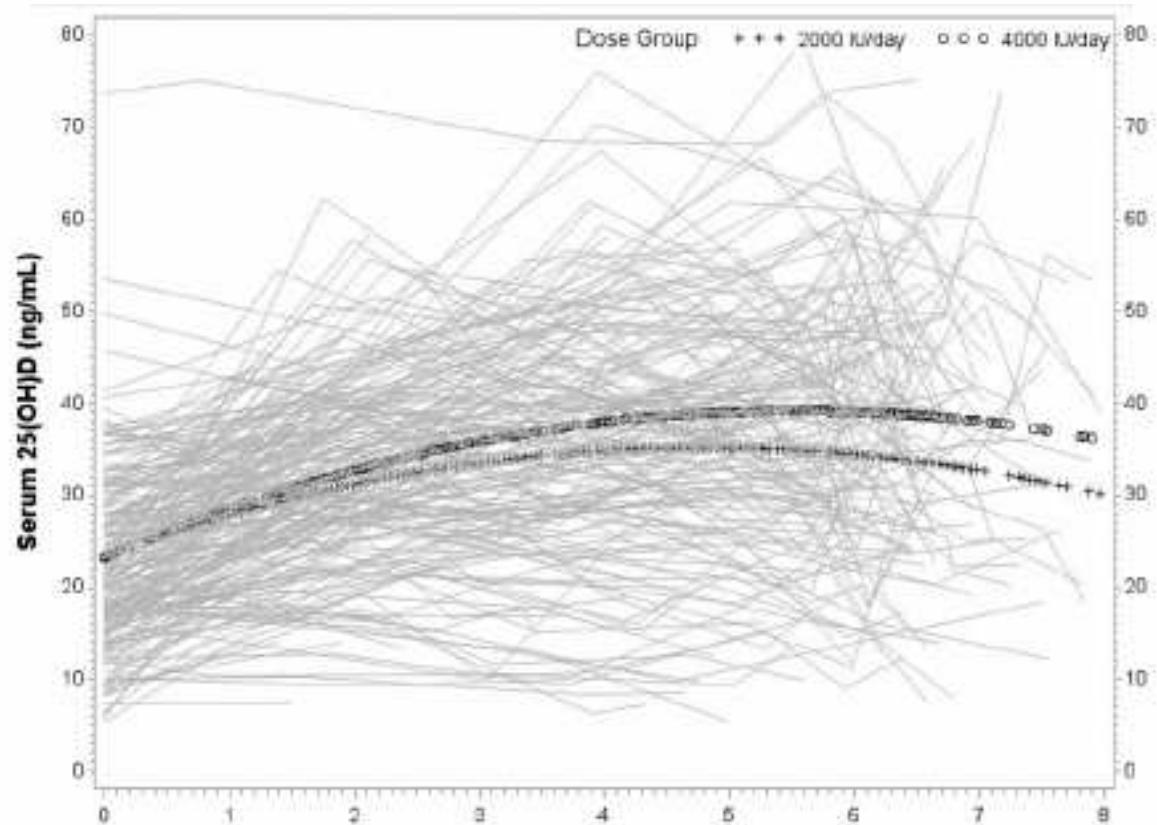
D'après Hollis BW et al, J Bone Miner Res 2011

# Evolution des taux de 25OH-D en fonction d'un apport de 2000 UI/j vs 4000 UI/j

257 femmes

Inclusion : 12-16 sem.

2000 UI vs 4000 UI/j



D'après Wagner CL et al, Am J Obstet Gynecol 2012

# Co-morbidités maternelle et fœtale après supplémentation

Association between neonatal growth and comorbidities of pregnancy by supplementation dose group, adjusted for study and race.

	Control	2000 IU	4000 IU	p-value (overall)	p-Value (2000 vs. control)	p-Value (4000 vs. control)	NNT/H (2000 IU vs. control)	NNT/H (4000 IU vs. control)
Neonatal birth weight, grams (SD)	3233 (668)	3382 (759)	3231 (632)	0.029	>0.05	>0.05	-	-
Hypertensive Disorders of Pregnancy (N, %)	9/110 (8.2)	9/201 (4.5)	4/193 (2.1)	0.15	0.43	0.052	NNT 27	NNT 17
Gestational Diabetes (N, %)	8/110 (7.3)	16/201 (8.0)	10/193 (5.2)	0.39	0.45	0.18	NNH 138	NNT 50
Infection, any (N, %)	45/110 (40.9)	96/201 (47.8)	75/193 (38.9)	0.30	0.33	0.78	NNH 15	NNT 49
Bacterial Vaginosis (N, %)	12/110 (10.9)	15/201 (7.5)	9/193 (4.7)	0.61	0.75	0.34	NNT 23	NNT 14
Preterm Birth without Preeclampsia (N, %)	14/110 (13.1)	23/201 (11.6)	26/193 (13.5)	0.42	0.20	0.55	NNT 69	NNH 219
Combined comorbidities (N, %)	67/110 (60.9)	125/201 (62.2)	106/193 (54.9)	0.43	0.97	0.30	NNH 79	NNT 17

NNT/H: Number Needed to Treat/Harm. Excludes "Other" race due to small cell sizes. Continuous measures compared between dose groups using multivariable linear regression to adjust for study and participant race (excluding "Other"); pairwise comparisons against control performed using Dunnett's procedure. Dichotomous measures compared between dose groups using multivariable logistic regression to adjust for study and participant race (excluding "Other").

Wagner CL et al, J Steroid Biochem Mol Biol 2013

26<sup>ème</sup> JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU GRIO

# Co-morbidités maternelle et fœtale fonction des taux de 25OH-D

Maternal and neonatal 25(OH)D status by treatment group.

Total circulating 25(OH)D ng/mL, Mean (SD)	Control	2000 IU	4000 IU	p-Value (overall)	p-Value (2000 vs. control)	p-Value (4000 vs. control)
Baseline	24.6 (10.9)	23.2 (8.6)	22.8 (9.7)	0.21	>0.05	>0.05
Within 6 weeks of delivery	30.7 (14.1)	37.1 (14.7)	41.9 (16.2)	<0.0001	>0.001	>0.0001
Neonatal/cord blood	18.2 (10.1)	21.2 (11.1)	25.4 (12.9)	<0.0001	>0.05	>0.0001
Maternal 25(OH)D ≥32 ng/mL, %	57/110 (51.8)	138/201 (68.7)	147/193 (76.2)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Maternal 25(OH)D ≥40 ng/mL, %	39/110 (35.5)	98/201 (48.8)	121/193 (62.7)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Neonatal 25(OH)D ≥20 ng/mL, %	31/79 (39.2)	96/165 (58.2)	120/158 (76.0)	<0.0001	0.0007	<0.0001
Neonatal 25(OH)D ≥32 ng/mL, %	10/79 (12.7)	25/165 (15.2)	41/158 (26.0)	0.020	0.33	0.014

Association between Comorbidities of Pregnancy and Final Maternal 25(OH)D level, Adjusted for Study and Race.

Comorbidity of Pregnancy	25(OH)D < 32 ng/mL	25(OH)D ≥ 32 ng/mL	OR per 10 ng/mL increase in 25(OH)D	95% CI	p-value
Combined comorbidities (N, %)	109/162 (67.3)	189/342 (55.3)	0.84	0.74-0.95	0.006
Gestational DM (N, %)	12/162 (7.5)	22/340 (6.5)	1.04	0.82-1.33	0.75
Hypertensive disorders (N, %)	10/162 (6.2)	12/342 (3.5)	0.77	0.57-1.06	0.11
Infection, any (N, %)	83/162 (51.2)	133/342 (38.9)	0.89	0.79-1.01	0.070
Bacterial Vaginosis (N, %)	14/162 (8.6)	22/342 (6.4)	0.93	0.74-1.18	0.54
Preterm birth without preeclampsia (N, %)	27/157 (17.2)	36/340 (10.6)	0.84	0.70-1.02	0.072

Excludes "Other" race due to small cell sizes. Continuous measures compared between dose groups using multivariable linear regression to adjust for study and participant race (excluding "Other"). Dichotomous measures compared between dose groups using multivariable logistic regression to adjust for study and participant race (excluding "Other").

Wagner CL et al, J Steroid Biochem Mol Biol 2013

# Synthèse et conclusions

- Plusieurs études d'observation ont rapporté une association entre l'insuffisance vitaminique D et différentes pathologies de la mère et du foetus
- Aucun lien de causalité n'est formellement démontré
- Il reste difficile à ce jour, de définir une conduite à tenir en termes de dépistage et de supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse
- Deux essais d'intervention indiquent qu'un apport de 2000-4000 UI/j de vitamine D3 au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse est sans danger pour la mère et le fœtus. L'intérêt clinique d'un tel apport n'est pas défini