

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES
DE LA NATURE ET DE LA VIE
SIDI BEL ABBES

THESE
DE DOCTORAT de TROISIEME CYCLE

Présentée par :

Melle **BENALI Amina Imène**

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Immunochimie alimentaire et santé

Intitulé

***Statut en vitamine D et en calcium chez les femmes
enceintes et leurs nouveau-nés.***

***Intérêt du dosage de la vitamine D par
électrochimiluminescence (ECLIA)***

Soutenue en 2016

Devant le jury composé de :

Président :	Pr ABBOUNI Bouziane	Université de Sidi Bel-Abbés
Examineurs :	Pr AOUES Abdelkader	Université d'Oran- Es-Sénia
	Pr ZAHZEH Touria	Université de Sidi Bel-Abbes
Rapporteur :	Dr DEMMOUCHE Abbassia	Université de Sidi Bel-Abbes
Invité :	Pr BELBRAOUCHE Slimane	Université de Moncton-Canada

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

À celle qui m'a donné la vie ma très chère Maman pour tous ses sentiments d'affection et d'amour qui représentent pour moi le pilier de tous mes efforts...

À mon très cher papa l'école de mon enfance qui a été mon ombre durant toutes mes années d'études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager et à me protéger...

A mes très chers frères Adel et Walid pour toute la joie et le bonheur qu'ils me procurent et qui sans eux la vie aurait un goût amer ...

A la mémoire de ma grand-mère Ma Fatima que Dieu l'accueille dans son vaste paradis, je n'oublierai jamais sa bonté ...

A mes très chers grands parents qui de moi je sais seront fiers...

Particulièrement à Asmaa ma sœur et Nawal ma tante adorée pour tout le soutien et l'amour dont elles font preuve à mon égard...

Enfin à tous les membres de ma grande famille sans aucune exception...

Et à tous ceux qui ma réussite leur tient à cœur.

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à ma directrice de thèse madame le docteur DEMMOUCHE Abbassia qui a manifesté beaucoup d'intérêt et consacré énormément de temps pour ce travail. Je la remercie vivement pour son guide précieux et ses judicieux conseils pratiques durant la préparation de cette thèse. Je lui exprime ma vive reconnaissance et ma profonde et respectueuse considération.

Je tiens à exprimer mes remerciements au professeur ABBOUNI Bouziane pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail et pour avoir bien accepté de présider ce jury.

Je remercie également le Pr AOUAS Abdelkader de l'université d'Oran pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont vers le Pr Mme ZAHZEH Touria pour l'honneur et aussi le plaisir qu'elle m'a fait en acceptant de faire partie de ce jury et examiner ce travail.

Je voudrais aussi remercier le Pr BELBRAOUEZ Slimane pour l'honneur et le plaisir qu'il m'a fait en acceptant mon invitation à faire partie de ce jury.

Il est vrai que sans l'aide précieuse de Mme ZERHOUNI Fatiha, coordinatrice principale et l'ensemble des sages femmes du bloc d'accouchement de l'EHS de Sidi Bel-Abbés, ce travail n'aurait pas abouti. Je leur exprime mes sincères remerciements.

Je remercie Mr MAI Hichem doctorant à l'UDL de SBA et Melle BOUAOUCHE Amira ainsi que le personnel du laboratoire ALLAL Chafika pour l'aide qu'ils ont apporté à la réalisation de ce travail.

Je remercie tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

Grand merci à ma famille toute entière et particulièrement mon père et ma mère pour tout ce qu'ils m'ont apportés avec leur soutien indéfectible.



RESUMÉ

La vitamine D est une composante essentielle de la santé humaine et est principalement produite dans la peau sous l'effet de la lumière solaire. La carence en vitamine D est fréquente chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. En Algérie, les études sur le statut de la vitamine D pendant la grossesse sont disparates.

Matériels et méthodes : une première étude prospective portait sur un échantillon de femmes enceintes (n=900) et leurs nouveau-nés. Afin de déterminer la prévalence de l'hypocalcémie pendant la grossesse et ses conséquences sur le poids du nouveau-né. Une deuxième étude est réalisée chez 100 couples mère-nouveau-nés en hiver, afin d'évaluer leur statut vitaminique D. Les analyses ont porté sur les concentrations sériques de 25 hydroxy-vitamine D (25 OH D), de parathormone (PTH), de calcémie, d'albumine et de phosphatase alcaline (ALP) mesurées à l'accouchement (mère et sang artériel du cordon)

Résultats: La prévalence de l'hypocalcémie chez les femmes enceintes est de 70,55%. 53,71% des nouveau-nés d'un poids inférieur à 2500 g ont une hypocalcémie. 79,09% des cas prématurés présentent une hypocalcémie. Ainsi, l'hypocalcémie pourrait être un facteur de risque de certaines pathologies obstétricales tel que le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle (gravidique et chronique) et la prématurité. La prévalence de l'hypovitaminose D (taux de 25OHD3 < 30ng/ml) dans la population étudiée est de 100%. Toute notre population (mère/ sang artériel du cordon) présente une carence sévère en vitamine D. 86% des mères et 78% des nouveau-nés ont des taux de 25 (OH) D <3 ng/ml. Le niveau moyen de la PTH maternelle est de $92,13 \pm 45,29$ pmol/L, et celui du sang du cordon est de $13,61 \pm 11,82$ pmol/L ($p < 0,05$). L'apport de calcium est faible chez les femmes ($796,30 \pm 366,35$ mg Ca/j). Le taux moyen de calcium sérique maternel est de $84,64 \pm 4,04$ mg/L, et celui du sang du cordon était $96,26 \pm 9,90$ mg/L ($< 0,05$). La calcémie maternelle est corrélée avec le calcium du sang du cordon ombilical ($r = 0,16$; $p = 0,69$). Le niveau moyen de l'albumine maternelle est de $30,84 \pm 3,26$ g/l. La PTH est négativement et significativement corrélée avec le calcium ($r = -0,22$; $P = 0,01$). La 25 (OH) D maternelle est corrélée positivement avec et le 25 (OH) D du sang du cordon ($r = 0,78$, $P < 0,01$) et négativement et significativement avec la PTH ($r = -0,24$; $P < 0,001$). Une relation linéaire négative a été trouvée entre gestité et calcium maternelle ($r = -0,32$; $p = 0,02$).

Conclusion : Il y a une forte prévalence sévère de la carence en vitamine D chez les femmes enceintes et les nouveau-nés à Sidi Bel-Abbes, en Algérie. Une politique nutritionnelle encourageant les apports calciques alimentaires devrait être soutenue et une supplémentation en vitamine D est nécessaire pour améliorer la santé maternelle et néonatale.

Mots- clés : vitamine D, calcium, grossesse, nouveau-né, cordon ombilical, carence, Sidi Bel Abbes

ABSTRACT

Vitamin D is an essential component of human health and is mainly produced in the skin in response to sunlight. Vitamin D deficiency is common in pregnant women and newborns. In Algeria, the studies on the status of vitamin D during pregnancy are disparate.

Materials and methods: a first prospective study included a sample of pregnant women (n = 900) and their newborns. To determine the prevalence of hypocalcemia during pregnancy and its impact on the weight of the newborn. A second study was conducted in 100 mother-newborn pairs in winter to assess their vitamin D status. Analyses focused on serum 25-hydroxy vitamin D (25 OH D), parathyroid hormone (PTH) of calcium, albumin and alkaline phosphatase (ALP) measured at birth (mother and arterial cord blood)

Results: The prevalence of hypocalcemia in pregnant women is 70.55%. 53.71% of newborns weighing less than 2500 g were hypocalcemia. 79.09% of premature cases have hypocalcaemia. Thus, hypocalcemia could be a risk factor for certain obstetric conditions such as gestational diabetes, high blood pressure (pregnancy induced and chronic) and prematurity. The prevalence of vitamin D deficiency (rate 25OHD3 <30ng / ml) in the study population is 100%. Our entire population (mother / arterial cord blood) has a severe vitamin D deficiency 86% of mothers and 78% of newborns have levels of 25 (OH) D <3 ng / ml. The average level of maternal PTH is 92.13 ± 45.29 pmol / L, and the cord blood is 13.61 ± 11.82 pmol / L (p <0.05). Calcium intake is low among women (796.30 ± 366.35 mg Ca / d). Maternal serum calcium average rate was 84.64 ± 4.04 mg / L, and the cord blood was 96.26 ± 9.90 mg / L (<0.05). Maternal serum calcium is correlated with the calcium of umbilical cord blood (r = 0.16; p = 0.69). The average level of maternal albumin is 30.84 ± 3.26 g / l. PTH is negatively and significantly correlated with calcium (r = -0.22; P = 0.01). 25 (OH) D is positively correlated with maternal and 25 (OH) D of cord blood (r = 0.78, P <0.01) and negatively and significantly with PTH (r = -0.24; P <0.001). A negative linear relationship was found between gravidity and maternal calcium (r = - 0.32, p = 0.02).

Conclusion: There is a high prevalence of severe vitamin D deficiency in pregnant women and newborns in Sidi Bel Abbes, Algeria. A nutrition policy encouraging dietary calcium intake should be supported and vitamin D supplementation is needed to improve maternal and newborn health.

Keywords: vitamin D, calcium, pregnancy, newborn, umbilical cord, deficiency, Sidi Bel Abbes

ملخص

فيتامين (د) هو عنصر أساسي لصحة الإنسان وينتج أساسا في الجلد استجابة لأشعة الشمس. نقص فيتامين (د) هو أمر شائع لدى النساء الحوامل والأطفال حديثي الولادة. في الجزائر، ودراسات عن حالة من فيتامين (د) أثناء الحمل هي متباينة

المواد والطرق: وتشمل دراسة استطلاعية أول عينة من النساء الحوامل (ن = 900) ومواليدهن. لتحديد مدى انتشار نقص كلس الدم خلال فترة الحمل وتأثيره على وزن المولود. وقد أجريت الدراسة الثانية في 100 زوج الأم حديثي الولادة في فصل الشتاء لتقييم تحليلات الوضع فيتامين د والتي تركز على المصل من الكالسيوم والألبومين (PTH) وهرمون الغدة الدرقية (د OH 25) 25-هيدروكسي فيتامين (د) قياس عند الولادة (الأم والشرايين دم الحبل السري) (ALP) والفوسفاتيز القلوية

النتائج: انتشار نقص كلس الدم لدى النساء الحوامل 70.55%. كانت 53،71% من الأطفال حديثي الولادة وزنها أقل من 2500 غ نقص كلس الدم. 79.09% من الحالات المبكرة لديهم نقص كلس الدم. وهكذا، يمكن أن نقص كلس الدم أن يكون أحد عوامل الخطر لبعض الظروف التوليد مثل سكري الحمل، وارتفاع $30\text{ng} / \text{OHD3} < 25$ معدل (25 ضغط الدم (الحمل الناجم عن والمزمنة) والخداج. انتشار نقص فيتامين (د) في مجتمع الدراسة هو 100%. لدينا جميع السكان (الأم / الشرياني الحبل الدم) لديه حاد نقص فيتامين (مل نانوغرام / $3 < \text{OH} \text{D}$) (د) 86% من الأمهات و 78% من الأطفال حديثي الولادة لديهم مستويات 25 الأمهات 92.13 ± 45.29 بمول / لتر، ودم الحبل السري هو $13.61 \pm \text{PTH}$ مل. متوسط مستوى تناول الكالسيوم منخفض بين النساء (366.35 ± 796.30 ملغ / كا / د). 11.82 (P < 0.05) بمول / لتر والأمهات متوسط معدل الكالسيوم في الدم 84.64 ± 4.04 ملغم / لتر، وكان دم الحبل السري 96.26 ± 9.90 ملغ / لتر (> 0.05). ويرتبط الكالسيوم مصل الأم مع الكالسيوم من دم الحبل السري (ص = 0.16؛ ف = 0.69). متوسط مستوى الزلال الأمهات 30.84 ± 3.26 جم / لتر. وسلبا وبشكل كبير يرتبط ارتباطا إيجابيا مع الأم $25 \text{OH} \text{D}$. (P = 0.01؛ ص = -0.22؛) مع الكالسيوم PTH المترابطة (ص = -) PTH وسلبا وبشكل كبير مع (P < 0.01؛ ص = 0.78،) من دم الحبل السري $25 \text{OH} \text{D}$ و تم العثور على علاقة خطية سالبة بين الحمول والكالسيوم الأمهات (ص = -0.32، P < 0.001). 0.24 ؛ ع = 0.02)

الخلاصة: هناك ارتفاع معدل انتشار شديد نقص فيتامين (د) لدى النساء والأطفال حديثي الولادة الحوامل في سيدي بلعباس، الجزائر. وينبغي دعم سياسة التغذية تشجيع تناول الكالسيوم وهناك حاجة إلى فيتامين د لتحسين صحة الأمهات والأطفال حديثي الولادة

الكلمات الرئيسية: فيتامين (د) والكالسيوم، والحمل، حديثي الولادة، والحبل السري، ونقص، سيدي بلعباس

Liste des abréviations

1, 25 [OH]₂ D : 1,25-dihydroxy vitamine D.

25 [OH]₂ D : 25-hydroxy vitamine D.

ANC : Apports nutritionnels conseillés.

Ca⁺⁺ : Calcium ionisé.

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ : Calcium hydroxyapatite.

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français.

DBP : vitamine D binding protein.

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique.

EHS : Etablissement hospitalier spécialisé.

FAO : Food and agriculture organization.

HTA : Hypertension artérielle.

HGPO : hyperglycémie provoquée orale.

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance.

IFCC : fédération internationale de chimie clinique.

IOM : institute of medicine américain.

IMC : Indice de masse corporelle.

JCTLM : joint committee for traceability in laboratory medicine.

Mmol.L⁻¹ : milli mole par litre.

NACB : national academy of clinical biochemistry.

NDDG : National Diabetes Data Group.

NIST : national institute of standards and technology.

OMS : organisation mondiale de santé.

PAL : phosphatase alcaline.

PE : pré-éclampsie.

PTH : Parathormone.

RDA : recommended dietary allowance.

SA : Semaine d'aménorrhée.

SCA : sang du cordant ombilicale.

TA : Tension artérielle.

UI : unité internationale.

UVB : ultraviolet B.

Vit D : vitamine D.

Liste des figures

Figure 1	Structure chimique des vitamines D2 et D3	Page: 07
Figure 2	Métabolisme de la vitamine D	Page: 12
Figure 3	Fonction de la vitamine D	Page: 14
Figure 4	Troubles associés à un mauvais statut vitaminique (mère/fœtus)	Page: 33
Figure 5	Répartition du calcium dans l'organisme.	Page: 44
Figure 6	Répartition du calcium plasmatique.	Page: 44
Figure 7	Contrôle du métabolisme des minéraux par l'hormone parathyroïdienne	Page: 52
Figure 8	Mouvements de calcium (mg/jour) vers et à partir des liquides	Page: 55
Figure 9	Prélèvement du sang au niveau des veines du pli du coude	Page: 69
Figure 10	Prélèvement du sang à partir du cordon ombilical	Page: 69
Figure 11	Principe du test Elecsys ® Vitamine D3 de Roche Diagnostic	Page: 71
Figure 12	Auto-analyseur Cobas e 601 de la société Roche diagnostic	Page: 73
Figure 13	L'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics	Page: 75
Figure 14	Distribution de notre population en fonction de différentes pathologies	Page: 83
Figure 15	Prévalence de l'hypocalcémie chez les mères	Page: 84
Figure 16	Distribution du poids du de nouveau-né	Page: 84
Figure 17	Prévalence de l'hypocalcémie chez les nouveau-nés	Page: 85
Figure 18	Types d'accouchements	Page: 85
Figure 19	Relation entre le calcium et le poids de naissance	Page: 86
Figure 20	L'hypocalcémie selon l'âge des nouveau-nés.	Page: 86
Figure 21	Hypocalcémie selon la prématurité	Page: 87
Figure 22	Corrélation entre le Calcium maternel et Calcium du nouveau-né	Page: 89
Figure 23	Corrélation entre le Calcium du nouveau-né et son poids	Page: 89
Figure 24	Corrélation entre le Calcium maternel et le poids du nouveau-né	Page: 90
Figure 25	Répartition de la population étudiée selon l'âge	Page: 91

Figure 26	Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse	Page: 91
Figure 27	Répartition des femmes enceintes selon le nombre de parité	Page: 92
Figure 28	Répartition des femmes enceintes selon l'espace intergénéral.	Page: 92
Figure 29	Répartition des femmes selon la hauteur utérine	Page: 93
Figure 30	Répartition des femmes enceintes en fonction du niveau d'instruction	Page: 94
Figure 31	Répartition des nouveaux nés selon le sexe	Page: 94
Figure 32	Répartition des nouveaux nés selon le poids	Page: 95
Figure 33	Répartition de la population étudiée selon la valeur de l'IMC	Page: 97
Figure 34	répartition des mères en fonction des normes de la calcémie	Page: 98
Figure 35	Répartition du sang artériel du cordon ombilical en fonction des normes de la calcémie.	Page: 99
Figure 36	Répartition des mères en fonction des normes de la Phosphatase alcaline (ALP)	Page: 99
Figure 37	Répartition du sang artériel du cordon ombilical en fonction des normes de la phosphatase alcaline (ALP)	Page: 100
Figure 38	Répartition des mères en fonction des normes de la PTH	Page: 100
Figure 39	Répartition du sang artériel du cordon en fonction des normes de la PTH	Page: 101
Figure 40	Répartition de la population (mère/sang artériel du cordon) en fonction du degré de carence sévère en vitamine D	Page: 102
Figure 41	Corrélation entre le calcium sérique maternel et le calcium du sang du cordon ombilical ($r = 0,16$; $P = 0,69$)	Page: 103
Figure 42	Evolution de la PTH maternelle en fonction du taux de la 25(OH) D3 sérique maternelle	Page:104
Figure 43	Corrélation entre le calcium maternel et la gestité	Page:105
Figure 44	Corrélation entre le calcium maternel et le poids du nouveau-né	Page:105
Figure 45	Corrélation entre le calcium néonatal et la parité	Page:106

Liste des tableaux

Tableau 1	Sources alimentaires les plus riches en vitamine D	Page: 08
Tableau 2	Situations où un dosage de la 25(OH)D est recommandé	Page: 16
Tableau 3	Valeurs limites actuellement reconnues du taux de 25(OH)D	Page: 17
Tableau 4	Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge	Page: 17
Tableau 5	Les minéraux et les hormones impliquées dans l'homéostasie de calcium	Page: 53
Tableau 6	Teneur en calcium des aliments	Page: 54
Tableau 7	Recommandations pour les besoins en calcium	Page: 55
Tableau 8	Traitement de l'hypocalcémie symptomatique	Page: 60
Tableau 9	Noms des trousseaux des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.	Page:70
Tableau 10	Carte d'identité du test Roche	Page: 72
Tableau 11	Distribution de la calcémie en fonction des caractéristiques des nouveau-nés	Page: 88
Tableau 12	Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée (les couples mère-nouveau-nés)	Page: 90
Tableau 13	apport en calcium et fer chez le groupe étudié (mg/j)	Page:96
Tableau 14	Typologie alimentaire des parturientes (n=100)	Page:96
Tableau 15	Caractéristiques biochimiques des couples mère-nouveau-nés	Page: 98

SOMMAIRE

Introduction	1
I. Vitamine D : Généralités et controverses	4
I.1 Historique	4
I.2 Caractéristiques chimiques de la Vitamine D : La vitamine D2 et D3	6
I.2.1 Vitamine D3	7
I.2.2 La vitamine D2	8
I.3 Métabolisme	9
I.3.1 Sources de vitamine D	9
I.3.2 Stockage	10
I.3.3 Circulation sanguine	10
I.3.4 Activité endocrine	11
I.3.5 Catabolisme	12
I.4 Rôle de la vitamine D	13
I.5 Besoins nutritionnels et recommandations en vitamine D	15
I.6 Facteurs de risque de déficience	18
I.6.1 Influence géographique	18
I.6.2 Influence saisonnière	18
I.6.3 Influence du type de peau	19
I.6.4 Influence de l'âge	19
I.6.5 Effets des pathologies chroniques	19

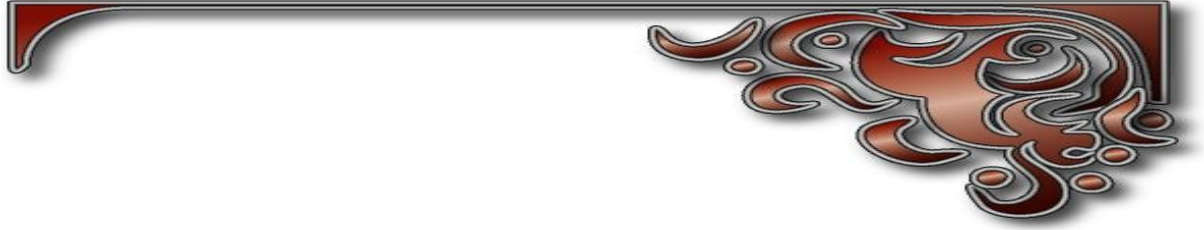
I.6.6 Influence de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)	20
I.6.7 Effets des traitements médicamenteux	20
I.6.8 Influence du mode de vie	21
I.6.9 Effets d'autres paramètres	21
I.7 Les manifestations cliniques d'un déficit en vitamine D	21
I.7.1 Seuil de suffisance de 30 ng/mL	22
I.7.2 Seuil maximal et toxicité	24
I.7.3 Prévalence de la déficience en vitamine D	25
I.8 Dosage de la vitamine D	20
I.8.1 La forme à doser	26
I.8.2 Valeurs de références	26
I.8.3 Techniques de dosage de la 25(OH)D	27
I.8.3.1 Les différentes techniques	27
I.8.3.2 Technique de référence et standardisation des techniques de dosage	28
II. Vitamine D et grossesse	30
II.1 Métabolisme de la vitamine D pendant la grossesse	30
II.2 Complications obstétricales et statut vitaminique D	32
II.2.1 Pré-éclampsie	33
II.2.2 Diabète gestationnel	38
III. Généralités sur le calcium	42
III.1 Rôle du calcium	43
III.2 Répartition du calcium dans l'organisme	43
III.2.1 Calcium plasmatique	43

III.2.2 Calcium ultrafiltrable	44
III.2.3 Calcium non ultrafiltrable	44
III.2.4 Calcium intracellulaire	45
III.3 Régulation du calcium	45
III.3.1 La parathormone	45
III.3.2 Vitamine D	47
III.3.3 La calcitonine	48
III.3.4 Phosphatase alcaline	49
III.3.5 L'albumine	50
III.4 Le métabolisme du calcium pendant la grossesse	51
III.5 Sources alimentaire de calcium	53
III.6 Les besoins en calcium	54
III.7 Mouvements calciques journaliers	55
III.8 L'hypocalcémie	56
III.8.1 Symptômes cliniques	56
III.8.2 Facteurs de risque d'hypocalcémie	57
III.8.3 Bilan Biologique	57
III.8.3.1 En première intention	57
III.8.3.2 Bilan complémentaire	58
III.8.4 Etiologie des hypocalcémies	58
III.8.4.1 Hypocalcémies parathyroïdiennes	58
III.8.4.2 Déficits en vitamine D	58
III.8.4.3 Insuffisance rénale	59

III.8.5 Prévention ciblée	59
III.8.6 Traitement	60
III.8.7 Traitement de L'hypocalcémie du nouveau-né	61
III.9 Supplémentation calcique, vitamine D et martial	62
III.9.1 Estimation des besoins calcique et de vitamine D	62
III.9.2 Estimation des besoins martiaux	63
III.9.3 Effet d'une supplémentation	63
IV. Matériels et méthodes	65
IV.1 Matériels	66
IV.1.1 Recrutement des sujets	66
IV.1.2 Critères d'inclusion et examens	67
IV.1.3 Prélèvements sanguins	68
IV.2 Méthodes	69
IV.2.1 Le questionnaire	69
IV.2.2 Analyses biochimique	70
IV.2.2.1 Dosage de la 25(OH) D3	70
IV.2.2.2 Dosage de la PTH	74
IV.2.2.3 Dosage du calcium	75
IV.2.2.4 Dosage de la phosphatase alcaline (ALP)	78
IV.2.2.5 Glycémie	80
IV.3 Analyse statistique	81
V. Résultats	82
V.1 Résultats de la première étude	83

V.1.1 Répartition et description des sujets	83
V.1.2 Prévalence de l’hypocalcémie chez les mères	84
V.1.3 Répartition en fonction du poids du nouveau-né	84
V.1.4 Prévalence de l’hypocalcémie chez les nouveau-nés	85
V.1.5 Distribution en fonction de type d’accouchement	85
V.1.6 Relation entre calcium et poids de naissance	86
V.1.7 Distribution de l’hypocalcémie en fonction de l’âge des nouveau-nés	86
V.1.8 Hypocalcémie et Prématurité	87
V.1.9 corrélations entre les différents paramètres	88
V.2 Résultats de la deuxième étude	71
V.2.1 Caractéristiques anthropométriques	71
V.2.1.1 En fonction de l’âge	91
V.2.1.2 En fonction de nombre de grossesse	91
V.2.1.3 En fonction de nombre de parité	92
V.2.1.4 En fonction de leur espace inter génésique	92
V.2.1.5 En fonction de la hauteur utérine	93
V.2.1.6 Distribution en fréquence pour le niveau d’instruction	93
V.2.2 Les caractéristiques des nouveau-nés	94
V.2.2.1 Distribution en fréquence pour le sexe du nouveau-né	94
V.2.2.2 Le poids du nouveau-né	95
V.3 Résultats de l’enquête alimentaire	95
V.3.1 Apport en calcium et fer	95
V.3.2 Typologie alimentaire des femmes à l’accouchement	96

V.3.3 Répartition des patientes selon l'IMC	97
V.4 Résultats des analyses biochimiques	97
V.4.1 Taux du calcium	98
V.4.2 Taux de phosphatase alcaline (ALP)	99
V.4.3 Taux de la PTH sérique	100
V.4.4 Taux d'albumine	101
V.5 Statut vitaminique D	101
V.6 Corrélation entre les paramètres biochimiques	102
V.6.1 Corrélation de la vitamine D avec le taux de PTH	104
VI Discussion générale	107
Conclusion	117
Perspectives	119



INTRODUCTION



Introduction

La vitamine D est un sécostéroïde liposoluble. Le terme «vitamine» est ici inapproprié, il s'agit plutôt de prohormone ou hormone- vitamine, puisqu'elle est fabriquée par l'organisme au niveau de la peau sous l'influence de rayons UVB [1].

La vitamine D a été identifiée par les américains Mac Collum et Mellanbourg en 1922. Le rachitisme, observé dans l'Angleterre industrielle dès la fin du XVIIIème siècle, est la manifestation la plus spectaculaire de sa carence.

La vitamine D fut initialement connue pour ses seuls effets osseux, avec la découverte en 1782 du pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. En 1865, le docteur Armand Trousseau fut le premier à recommander à la fois l'absorption de l'huile de foie de morue et l'exposition au soleil dans le traitement des enfants atteints de déformations osseuses [2].

Aujourd'hui, la vitamine D connaît un grand regain d'intérêt. La progression des connaissances fondamentales et cliniques sur l'influence pluritissulaire de ce stéroïde est vertigineuse [3], faisant de cette substance le nutriment de la décennie par excellence [4]. Par-delà son rôle dans le métabolisme osseux et phosphocalcique et sa place incontournable dans la prévention des fractures ostéoporotiques, la vitamine D possède de nombreuses propriétés immuno modulatrices, antiprolifératives et métaboliques [3].

L'évaluation du statut vitaminique D constitue un bon marqueur de l'état de santé osseuse et générale [5]. Il est aisément réalisé par le dosage du métabolite 25 hydroxyvitamine D (25 OH D) circulant. Néanmoins le manque de standardisation des méthodes de dosage,

rend difficile l'établissement des valeurs de référence, et réduit la comparabilité entre les résultats.

L'hypovitaminose ou l'insuffisance en vitamine D est très fréquente et touche environ 50 % de la population mondiale [6].

Tout comme les nourrissons et les personnes âgées, les femmes enceintes sont une catégorie de patientes particulièrement vulnérables aux déficiences, et des recommandations de supplémentation en vitamine D ont été mises en place à leur intention il y a une dizaine d'années [7]. Pourtant, de nouveaux travaux semblent indiquer que les besoins en vitamine D des femmes enceintes sont supérieurs aux doses actuellement recommandées, et que le bon déroulement de la gestation pourrait être compromis en cas d'insuffisance.

Elle constitue un problème majeur de santé publique méconnu, mais important par l'ampleur de ses implications sur la santé des aînés [5]. Même s'il n'existe actuellement pas de consensus sur les besoins en vitamine D, ni sur le niveau optimal des réserves, apprécié par le taux plasmatique de 25 OH D, de nombreux travaux récents mettent en évidence une très grande fréquence de l'insuffisance en vitamine D, et cela à l'échelle mondiale [8], si bien que l'ensemble des experts alertent la communauté médicale sur ce problème [9].

En Algérie l'ensoleillement est important tout au long de l'année, mais quelques études disponibles montrent une haute prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les enfants des deux sexes et chez les femmes ménopausées.

Le présent travail se propose d'étudier le statut vitaminique et calcémique chez une population de femmes enceintes algériennes dans le but de :

- ▶ Evaluer la prévalence de l'hypovitaminose D chez les couples mère nouveau-nés,
- ▶ Déterminer ces facteurs de risques,
- ▶ Analyser les corrélations entre le taux sérique de la 25 OH D et certains autres paramètres biochimiques d'une part,

- ▶ Déterminer la prévalence de l'hypocalcémie chez les couples mère-nouveau-né d'autre part,
- ▶ Chercher la probable corrélation entre l'hypocalcémie maternelle et le poids du nouveau-né.



*Recherche
bibliographique*



I. Vitamine D : Généralités et controverses

I.1 Historique

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une maladie, le rachitisme, touchant les enfants vivants dans des régions pauvres et faiblement ensoleillées, et caractérisés par de gros os mous.

1596-1677 : En Angleterre, le Pr Francis Glisson s'intéresse aux enfants chétifs, aux jambes arquées et au dos bossu des quartiers pauvres. Il observa leurs os fragiles, malléables et déformés admettant que la vie dans les logis sans soleil ainsi que le manque de lait étaient responsables de leur infirmité.

1782 : en Angleterre, le Dr Dale Perceval a eu l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue à des enfants atteints de rachitisme.

1827 : en France, le Dr Bretonneau a eu lui aussi l'idée d'administrer de l'huile de foie de morue aux enfants victimes de rachitisme.

1865 : dans son manuel de médecine clinique, le Dr Armand Trousseau est le premier à recommander à la fois l'absorption d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil.

1890 : après s'être livré à une étude épidémiologique, un médecin anglais, le Dr Palm, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme est un manque d'exposition au soleil.

1922 : Elmer McCollum observe que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après totale destruction de la vitamine A. Il en déduit qu'il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptise « vitamine D ».

1924 : aux États-Unis, des chercheurs de deux universités découvrent simultanément que la lumière du soleil est une source de vitamine D.

1932 : en Allemagne, Windaus, prix Nobel de chimie en 1928, parvient à isoler la vitamine D₂, forme de vitamine D d'origine végétale (ergocalciférol).

1936 : le même Windaus isole la vitamine D₃, forme de vitamine D d'origine animale (cholecalciférol), à partir de l'huile de foie de thon.

1952 : à Harvard, le Dr Woodward réalise la première synthèse de vitamine D₃, ce qui lui vaut le prix

Nobel de chimie en 1965.

1967 : aux USA, le Pr Anthony Norman découvre que la vitamine D est convertie par l'organisme en une hormone stéroïde, le calcitriol.

1969 : dans son laboratoire de recherche, le Pr Norman découvre l'existence du VDR (récepteur à la vitamine D). Le calcitriol agit en se liant à ce récepteur spécifique, présent dans au moins 37 organes et tissus différents. En termes plus imagés, le calcitriol s'apparente à une clé et le VDR à une serrure.

Depuis les années 70, les scientifiques étudient les effets extra-osseux de la vitamine D. Dans les années 80, des équipes de recherche découvrent ainsi que la vitamine D joue un rôle dans la modulation du système immunitaire, de même que dans la régulation de la prolifération cellulaire, notamment au niveau de la peau. Il en résulte la mise au point et la commercialisation, à partir de 1994, d'un dérivé synthétique de la vitamine D, le calcipotriol, destiné à traiter le psoriasis.

A la fin des années 1980, les frères Garland, chercheurs américains, signalent le rôle de la carence en vitamine D dans l'apparition de certains cancers.

I.2 Caractéristiques chimiques de la Vitamine D : La vitamine D2 et D3

La vitamine D est une vitamine liposoluble, considérée comme une pro-hormone (stéroïde) plutôt qu'une vitamine du groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions. Elle existe sous deux formes schématisées dans la [figure 01](#) ci-dessous:

La vitamine D3 (cholécalférol) et la vitamine D2 (ergocalciférol)

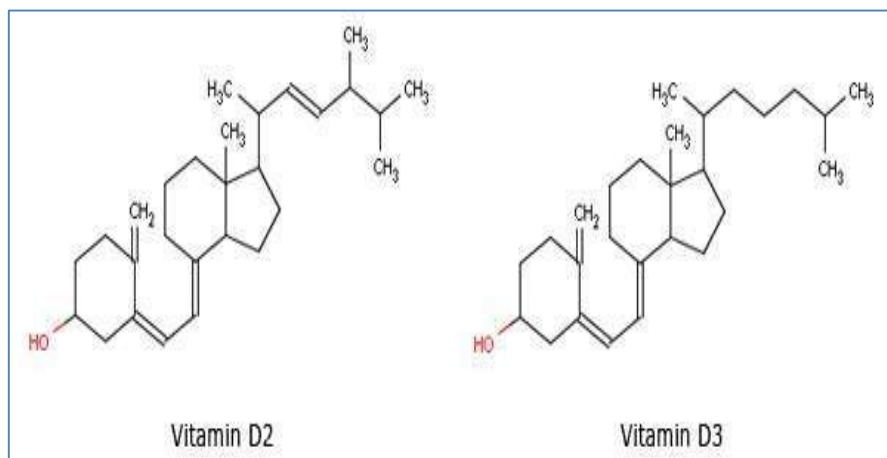


Figure 01: structure chimique des vitamines D2 et D3 d'après [10]

La vitamine D ou calciférol a deux origines ; la première exogène par l'alimentation (ergocalciférol D2 d'origine végétale et colécalciférol D3 d'origine animale) et la seconde endogène par synthèse cutanée à partir d'un précurseur.

Son unité de mesure est exprimée en Unité Internationale (UI) ou en microgramme (μ g) dans les médicaments ou l'alimentation, en nanomol par litre (nmol/l) ou nanogramme par millilitre (ng/ml) dans les résultats sanguins.

Les équivalences entre les différentes mesures sont : 100 UI = 2,5 μ g et 1 nmol/l = 0,4 ng/ml.

I.2.1 Vitamine D3

La vitamine D3 (cholécalciférol) est synthétisée par l'épiderme à partir d'un précurseur, la 7-déhydrocholestérol ou pro-vitamine D3. Sous l'influence de rayons ultraviolets apportés par le soleil, qui sont la majeure source de vitamine D, les UVB induisent une photolyse du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D3 dans les cellules des couches profondes de l'épiderme. Celle-ci est ensuite isomérisée en vitamine D3 (ou cholécalciférol) [1] En situation d'ensoleillement important, l'excès de pré-vitamine D3 formé est transformé en métabolites inactifs.

La vitamine D3 est retrouvée dans de rares sources alimentaires d'origine animale (poissons gras marins, foie, le beurre, le jaune d'œuf et certaines viandes (tableau 01). [3]

Tableau 01: Sources alimentaires les plus riches en vitamine D [3]

Aliments	Teneur en μ g/100g
Huile de foie de morue	200
Saumon frais ou fumé	15 à 20
Hareng	17
Sardine, truite arc en ciel	10
Thon	5
Jaune d' œuf	2 μ g/œuf

Foie	1,5
Lait enrichi	0,75-1
Margarine	5
Beurre	0,15µg/15g

I.2.2 La vitamine D2

La vitamine D2 (ergocalciférol) est la vitamine des plantes, elle est absente dans notre alimentation, à l'exception de certains champignons. Elle peut être utilisée en thérapeutique, est aussi produite par l'industrie pharmaceutique (ex : Stérogyl).

La vitamine D existe également sous forme de suppléments médicamenteux (ou dans des compléments alimentaires, multivitaminés). Parmi les spécialités médicamenteuses, certaines sont de la vitamine D2 et d'autres sont de la vitamine D3.

I.3 Métabolisme

I.3.1 Sources de vitamine D

Synthèse endogène : le précurseur dérivé du cholestérol déhydrocholestérol présent dans les tissus graisseux sous-cutanés est transformé en pré-vitamine D3 en cas d'exposition cutanée aux rayonnements solaires ultra-violets B (UVB). Cette pré-vitamine D3 est rapidement transformée en vitamine D3 via une réaction thermique. La vitamine D est un composé inactif. La capacité cutanée à fabriquer de la vitamine D dépend de plusieurs facteurs : l'intensité du rayonnement UVB, la surface cutanée exposée et le phototype. En

période automnale et hivernale en Europe, il n’y a pas de synthèse possible car les rayons UVB nécessaires sont absents. Plus la peau est foncée, plus elle fait écran aux UVB, et du même coup à la synthèse de la vitamine D. L’application de crème solaire aura le même effet. Il ne peut y avoir de surdosage secondaire à une exposition prolongée au soleil.

Une partie de la vitamine D endogène diffuse passivement vers la circulation sanguine où elle est prise en charge par un transporteur : la vitamin D Binding Protein (DBP), [10].

Vitamine D Exogène (alimentaire) : Elle existe sous deux formes :

- La vitamine D2 ou ergocalciférol est d'origine végétale.
- La vitamine D3 ou cholécalciférol est d'origine animale.
- Les vitamines D2 et D3 subissent les mêmes transformations dans l'organisme et manifestent sensiblement la même activité biologique. Pour ces raisons, on les appelle indistinctement “calciférol”.

Pour les aliments riches en vitamine D : en dehors de quelques compléments alimentaires naturels tels que l’huile de foie de morue et quelques autres huiles issues de poisson, l’alimentation «normale» ne peut absolument pas compenser le manque de synthèse endogène et pourra au mieux apporter 200 UI/j de vitamine D pour des Apports Nutritionnels Conseillés allant de 600 UI/j à 2000 UI/j selon les auteurs [11]. Pour mémoire, un jaune d’œuf contient environ 25 UI de vitamine D [12].

En revanche, les aliments courants sont peu riches en vitamine D. On la retrouve dans certains poissons (poissons «gras») [13]: thon, sardine, saumon sauvage (surtout de la Mer du Nord), maquereau, hareng, truite) et dans le jaune d’œuf [14]. Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très rarement à couvrir les besoins nutritionnels recommandés. Par exemple, un jeune adulte nécessitant un apport journalier de

200 UI de vitamine D devrait consommer 8 œufs ou 3 boîtes de sardines d'Atlantique tous les jours.

Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue. Certains aliments sont enrichis en vitamine D. En France, ce sont des laits et des produits laitiers ; un avis favorable dans ce domaine a été donné en 1998 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique [15], ainsi que pour les huiles végétales. Dans d'autres pays, en plus du lait enrichi en vitamine D (cela depuis les années 1930 aux Etats-Unis), ce sont aussi des céréales, du pain (Etats-Unis) [16,13] et des jus (Canada, Etats-Unis) qui sont enrichi en cette vitamine.

I.3.2 Stockage

Une partie de la vitamine D₃, qu'elle soit endogène ou exogène, est stockée dans les tissus graisseux sous-cutanés et les muscles, avec une répartition à peu près égale dans les deux tissus [17]

I.3.3 Circulation sanguine

Lorsqu'elle atteint le foie, la vitamine D est aussitôt hydroxylée pour donner la 25-hydroxy-vitamine D ou 25 OH D. Le processus semble peu saturable, même lorsqu'on donne de fortes doses de charge [17]. La 25 OH D est la forme sanguine, inactive, à demi vie longue, environ 3 semaines, «prête à l'emploi» dans la mesure où il ne lui manque qu'une étape pour être activée. Comme son précurseur, elle est transportée par la DBP. Lorsque le statut vitaminique D d'un patient doit être déterminé, la 25 OH D sanguine est dosée et représente un bon reflet des stocks de l'organisme [10].

I.3.4 Activité endocrine

Grâce à l'enzyme rénale spécifique 1-alpha-hydroxylase, la 25 OH D peut être transformée en 1,25 dihydroxy vitamine D ou en 1,25(OH)₂D, également appelée calcitriol.

La 1,25(OH)₂D est la forme activée de la vitamine D. Comme la vitamine D et la 25 OH D, elle est en majorité transportée dans la circulation sanguine par la DBP. La 1,25(OH)₂D a une demi-vie courte dans la circulation générale de l'ordre de 4 à 8 heures. Seule la fraction libre de la 1,25(OH)₂D est active. L'activité de la 1-alpha-hydroxylase rénale est très contrôlée et régulée, notamment par la parathormone (PTH), qui augmente son action. La 1,25(OH)₂D sanguine régule le métabolisme phosphocalcique. Elle agit par l'intermédiaire :

- des intestins où elle augmente l'absorption du calcium et en facilite le transport, ainsi que celle du phosphore.
- des reins en augmentant la réabsorption calcique, et en augmentant la clairance du phosphore.

La 1,25(OH)₂D a aussi une action sur le métabolisme osseux, mais les détails de son action sont mal élucidés. Les glandes parathyroïdes sont un «lecteur de calcémie». En cas d'hypocalcémie, elles sécrètent de la PTH, qui permet d'augmenter la calcémie en urgence, par mobilisation des stocks de calcium de l'organisme, en dissolvant les cristaux de phosphates de calcium de l'os, puis stimule la production de 1,25(OH)₂D sanguine par le rein. La 1,25(OH)₂D libre contribue au mécanisme d'urgence de correction des hypocalcémies en augmentant le recyclage électif du calcium par les reins : la réabsorption rénale du calcium est augmentée, tandis que l'excrétion du phosphore est favorisée, aboutissant à un déséquilibre de la balance phosphocalcique en faveur du

calcium. La 1,25(OH)₂D a cependant, dans un deuxième temps, une action de restauration des stocks osseux de calcium de l'organisme par amélioration du rendement d'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Il y a un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH par les parathyroïdes [10].

I.3.5 Catabolisme La 1,25(OH)₂D est catabolisée rapidement par une enzyme rénale selon un processus en 5 étapes qui la transforme in fine en acide calcitroïque, composé inactif, hydrosoluble et excrété par la bile. Cette dégradation se fait grâce à l'action de l'enzyme 24-hydroxylase [10]. (Figure 02)

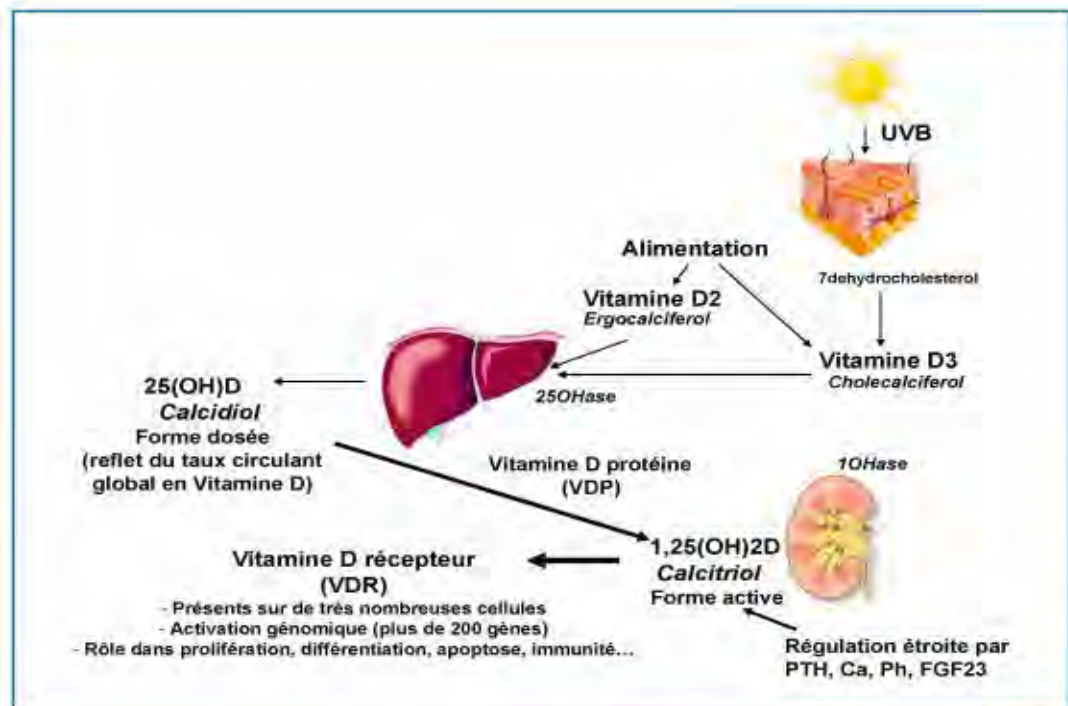


Figure 02 : métabolisme de la vitamine D [10]

I.4 Rôle de la vitamine D

Le cholécalciférol est appelé vitamine mais plusieurs aspects le rapprochent des hormones stéroïdes : sa structure chimique dérivée du cholestérol, sa synthèse dans les cellules de l'organisme humain et son mécanisme d'action correspondant à l'activation de récepteurs nucléaires (en plus des récepteurs cytosoliques) [13], (Figure 03).

La vitamine D et en particulier le calcitriol, active l'absorption intestinale du calcium en contrôlant la voie transcellulaire, ainsi que celle du phosphore. Elle augmente aussi la mobilisation du calcium des os. Cela a pour résultat l'élévation de la concentration du calcium ionisé extracellulaire.

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir, directement et par l'intermédiaire de la PTH, une bonne homéostasie du métabolisme osseux tout au long de la vie. Elle est ainsi responsable du développement osseux des enfants et ralentit la perte osseuse dans la population âgée. Au niveau microscopique, les mécanismes principaux impliqués sont : la protection des ostéoblastes de l'apoptose [18] et la promotion de la minéralisation du collagène extracellulaire.

L'autre fonction de la vitamine D est le maintien d'une fonction neuromusculaire satisfaisante qui se traduit par une force musculaire correcte, une bonne marche et un bon équilibre, tout cela réduisant le risque de chutes. Sur le plan physiologique, ce phénomène s'explique, au moins en partie, par la liaison de la 1,25(OH)₂D aux récepteurs nucléaires spécifiques dans le tissu musculaire déclenchant une synthèse protéique de novo dont le résultat est l'augmentation de la taille et du nombre des fibres musculaires de type II [19].

En plus, des études récentes mettent en évidence l'influence de la vitamine D sur la croissance et la différenciation cellulaires. Ainsi, la vitamine D est supposée avoir un effet bénéfique dans la prévention des cancers (côlon, prostate, sein et autres), sur les maladies comme la sclérose en plaques [20], l'insulino-résistance [13], l'ostéoarthrite [21], l'hypertension artérielle [22], les maladies parodontales et les allergies. Son action sur le système immunitaire [23] se traduit entre autres par sa fonction bactéricide contre *Mycobacterium tuberculosis* [24].

D'autres études ont montré que le statut vitaminique D des femmes enceintes joue un rôle important dans le développement de leurs enfants.

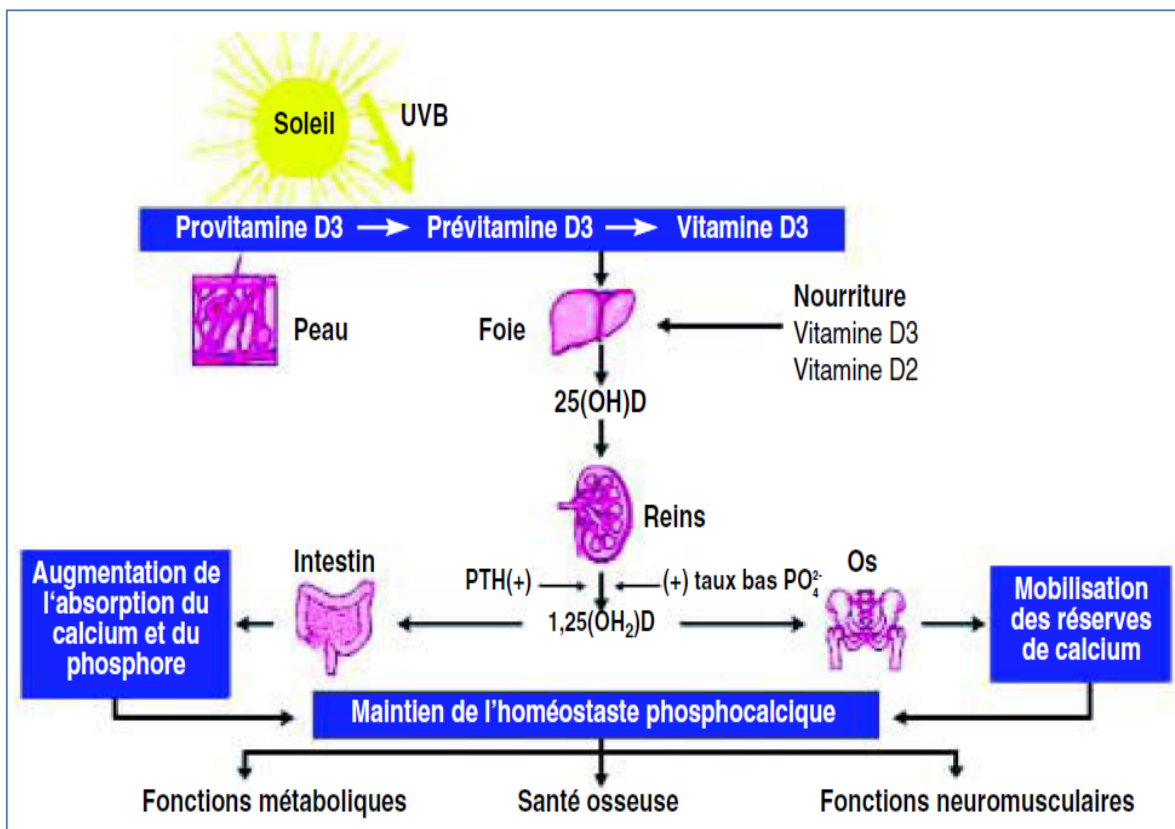


Figure 03: fonction de la vitamine D [18]

Le statut vitaminique D suboptimal pendant la grossesse est lié ($p < 0,01$) avec un contenu minéral bas du squelette chez l'enfant à l'âge de 9 ans. L'élévation de la concentration de 25(OH)D maternelle améliore l'homéostasie calcique du nouveau-né et sa taille de naissance [25]. Ainsi, un niveau suffisant de la vitamine D assure une « bonne santé du squelette en particulier, et de l'individu en général » [24].

I.5 Besoins nutritionnels et recommandations en vitamine D

L'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) est défini comme étant l'apport d'un nutriment donné pour répondre aux besoins de 97,5% (besoin nutritionnel + 2 écart-type de 15%) des individus d'un groupe homogène donné (selon l'âge, le sexe).

Il se distingue des AJR (Apports journaliers recommandés) qui sont définis uniquement sur la valeur du besoin nutritionnel et ne tiennent pas compte des différences liées à l'âge et au sexe. La définition de l'ANC est européenne. Aux Etats Unis d'Amérique, l'ANC équivaut aux RDA (Recommended Dietary Allowance).

Les recommandations nationales pour les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en vitamine D sous entendent que la population s'expose normalement au soleil en sachant alors que la production endogène couvre en moyenne 50 à 80% des besoins quotidiens en vitamine D.

Il n'est actuellement pas recommandé de faire un dépistage systématique dans la population adulte. On peut cependant considérer comme à risque de présenter un déficit, tout adulte qui ne consomme pas au minimum 1000 UI de vitamine D par jour ou ne s'expose pas suffisamment durant le printemps, l'été et l'automne.

Indépendamment de l'ingestion de vitamine D ou de l'exposition au soleil, il est recommandé de dépister les déficits chez les personnes présentant des situations à risques.

Le stockage principal de la vitamine D se fait grâce à la 25(OH)D. C'est donc cette forme que l'on dose en laboratoire. Les situations où un dosage est recommandé sont nombreuses (tableau 02) [26].

Tableau 02 : Situations où un dosage de la 25(OH) D est recommandé [26]

- Rachitisme
- Ostéoporose ou ostéomalacie connue
- Douleurs osseuses ou musculaires
- Pathologie rénale chronique (baisse de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase en cas de clairance en dessous de 50 ml/min)
- Insuffisance hépatique
- Diabète
- Port du voile ou faible exposition au soleil
- Maladie auto-immune
- Cancer (en particulier femme préménopausée avec un cancer du sein sous chimiothérapie)
- Transplantation d'organes
- Hyperparathyroïdie
- Syndrome de malabsorption (pathologie digestive inflammatoire, mucoviscidose, entérite postactinique)
- Traitements: antiépileptiques, corticoïdes, antirétroviraux, antifongiques, cholestyramine, millepertuis
- Peau foncée vivant sous nos latitudes
- Allaitement ou grossesse
- Age avancé en particulier si notion de chute
- Personnes âgées avec fracture de fragilité
- Obésité (mauvaise biodisponibilité)
- Pathologies granulomateuses: sarcoïdose, tuberculose, histoplasmosse, coccidiomycose, béryllose

Les valeurs limites actuellement reconnues par un panel d'experts sont résumées dans le [tableau 03](#) [26], [27]. Un déficit entre 20 et 30 ng/ml est considéré comme une insuffisance et un taux en dessous de 20 ng/ml comme une carence. Relevons que l'Institute of medicine (IOM) des Etats Unis critique ces limites, en raison du manque de preuve pour les définir et l'absence d'un organisme scientifique officiel responsable de valider ce genre de valeurs.

Tableau 03: Valeurs limites actuellement reconnues du taux de 25(OH) D [26 ,27]

	25(OH)D	
	ng/ml (=µg/l)*	nmol/l
Taux normal	≥ 30	> 75
Insuffisance en vitamine D	21-29	52,5-75
Carence en vitamine D	≤ 20	< 50

Actuellement, les besoins quotidiens recommandés selon l'âge restent en discussion et le niveau de preuve pour les aspects non osseux est insuffisant (tableau 04) [26], [27].

Tableau 4 : Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse	Dose quotidienne pour les bénéfices non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH)D > 30 ng/ml
0-1	400 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
1-18	600 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
19-50	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
50-70	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
> 70	800 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Grossesse et lactation	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Obésité	Inconnu	Inconnu	

I.6 Facteurs de risque de déficience

A l'heure actuelle, on observe une augmentation du déficit en vitamine D, probablement secondaire aux modifications comportementales, sous toutes les latitudes et sur tous les continents, avec comme conséquence une production endogène de vitamine D devenant négligeable. A noter que l'épidémie d'obésité vient aggraver ce problème, la majorité des patients obèses stockant leur vitamine D dans le tissu adipeux, ce qui engendre un déficit. De plus, quand des patients adultes sont exposés simultanément au soleil ou reçoivent une dose orale de 50 000 UI de vitamine D, les patients obèses ne sont pas capables d'augmenter leur taux sanguin de vitamine D de plus de 50% contrairement aux autres [28]. Il

est clairement démontré qu'un certain nombre de situations favorisent un risque de déficit en vitamine D [29].

I.6.1 Influence géographique

De nombreuses études ont montré que la latitude du lieu de vie influence directement le taux sanguin de vitamine D : plus le lieu de vie est proche de l'équateur, plus l'exposition aux UVB est élevée et donc plus la synthèse de Cholécalférol est importante.

L'altitude joue également un rôle positif sur la concentration de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. En effet, les rayons UVB sont moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère (ce qui est le cas en altitude).

I.6.2 Influence saisonnière

De nombreuses études retrouvent un lien entre saison et 25(OH) D. En hiver, le rayonnement solaire est moins important donc le taux sanguin baisse au cours de cette saison.

Les auteurs expliquent cela par les grandes différences de comportement entre l'année scolaire et les vacances d'été, alors que les personnes plus âgées ont un mode de vie plus équilibré et une exposition solaire mieux répartie sur l'année.

I.6.3 Influence du type de peau

De nombreuses études suggèrent que, plus la pigmentation de la peau est intense, moins le cholécalférol (D3) est synthétisé.

La pigmentation de la peau, si elle est un facteur protecteur vis-à-vis des brûlures du soleil, est une cause majeure de carence en vitamine D, en raison de la mélanine qui absorbe

les rayons UVB. Ainsi, les peaux noires nécessitent jusqu'à 5 fois plus de temps d'exposition solaire pour une même délivrance de vitamine D par rapport à une peau claire.

I.6.4 Influence de l'âge

Chez les personnes âgées, la capacité à synthétiser de la vitamine D à partir des rayons du soleil est diminuée et la bonne tenue du stock de 25(OH) D va dépendre davantage des apports oraux que chez une personne plus jeune.

En effet, après la quarantaine, il faudrait surveiller le taux de vitamine D plus souvent, et au minimum tous les hivers.

I.6.5 Effets des pathologies chroniques

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont les suivantes :

–**Insuffisance rénale chronique** entraînant un défaut de transformation de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D.

–**Malabsorption** : maladie de Crohn, maladie coeliaque, maladie de Whipple, pancréatite chronique, mucoviscidose, obstruction biliaire.

Le tube digestif servant à absorber les précurseurs de la vitamine D, toute pathologie digestive affectera les taux circulants de 25 OHD.

–**Insuffisance hépatique** entraînant un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en position 25.

–**Syndrome néphrotique** entraînant une fuite de 25OHD dans les urines

–**Séquelles de brûlures étendues** (diminution de la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D3)

–**Tumeurs osseuses** sécrétant le FGF 23 en excès.

-**Hyperparathyroïdie primaire**, qui engendre un excès de transformation de 25(OH)D en 1,25(OH)2D, d'où une concentration basse de 25(OH)D

-**Granulomatoses, sarcoïdose, tuberculose et certains lymphomes**, via les macrophages qui transforment également excessivement la 25(OH)D en 1,25(OH)2D

-**Hyperthyroïdie**, responsable d'une accélération du métabolisme de la 25(OH)D

-**maladies génétiques** : défaut de production ou résistance à la 1,25(OH)2D

I.6.6 Influence de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)

De nombreuses études montrent que les concentrations de 25(OH)D les plus basses sont significativement associées à un IMC plus élevé. Une des explications associées à ce phénomène est que l'hyperplasie des cellules adipeuses constatée dans l'obésité engendre une séquestration de la vitamine D dans ces cellules, et diminue sa biodisponibilité. Cela peut aussi être expliqué par une moindre exposition au soleil des personnes en surcharge pondérale.

I.6.7 Effets des traitements médicamenteux

Certains médicaments, comme par exemple les corticoïdes au long cours entraînent le catabolisme de la 25(OH)D. Ces médicaments augmentent la transformation de 25(OH)D et 1,25(OH)2D en composés inactifs hydroxylés en position 24.

I.6.8 Influence du mode de vie

Habitudes vestimentaires religieuses

Le port de vêtements couvrants empêche la synthèse de cholécalciférol. De même, les mesures de protection vis-à-vis du soleil : porter des manches longues en été et éviter de sortir pendant les heures ensoleillées et utiliser systématiquement des écrans solaires, sont autant de facteurs de risque de présenter une hypovitaminose D.

Pratique d'une activité sportive

Un facteur de risque reconnu d'être porteur d'une carence vitaminique D est le faible niveau d'activité physique, quelle qu'elle soit.

I.6.9 Effets d'autres paramètres

La synthèse cutanée n'est pas l'unique cause d'hypovitaminose D. Les habitudes alimentaires peuvent aussi la favoriser ou au contraire l'éviter. Par exemple, la consommation de produits enrichis ou de compléments alimentaires de type multivitaminés, diminuent la fréquence d'hypovitaminose D.

I.7 Les manifestations cliniques d'un déficit en vitamine D

La baisse de la concentration sérique de la vitamine D provoque une baisse de la phosphorémie et de la calcémie. En réponse, la sécrétion de la parathormone augmente. Cependant la concentration de 1,25(OH)₂D reste longtemps normale ou subnormale grâce à l'action de la PTH qui stimule sa production dans les reins [30]. Le bilan sanguin montre souvent : calcium et phosphore normaux ou normaux bas, PTH élevée, 25(OH)D basse et 1,25(OH)₂D normale [31].

Au plan histologique, le déficit profond en vitamine D provoque le retard de la minéralisation du tissu osseux et l'accumulation de l'ostéoïde non minéralisé, l'augmentation de la surface des ostéoclastes [32] et des lacunes périostéocytaires. Il apparaît des fissures symétriques connues en radiologie sous le nom de stries de Looser-Milkman. Ces

modifications de la structure de l'os correspondent chez les adultes à l'ostéomalacie. Une douleur périostale généralisée (surtout de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs) est typique. Elle est provoquée probablement par l'activation des terminaisons nociceptives insuffisamment supportées par l'ostéoïde non minéralisé. L'ostéomalacie peut ainsi être confondue avec une fibromyalgie ou une myosite.

La réponse à la baisse de la concentration de vitamine D est l'hyperparathormonémie qui stimule l'ostéoclastogénèse. Les ostéoclastes sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent du calcium de l'os [33]. Ils sont ainsi responsables de l'hyperabsorption osseuse et de la perte du tissu osseux [34], les processus fragilisant l'os, exacerbant l'ostéoporose et favorisant la survenue des fractures. Ainsi, le déficit en vitamine D est responsable directement et indirectement du risque fracturaire élevé, ceci surtout en cas d'ostéoporose.

I.7.1 Seuil de suffisance de 30 ng/mL

Pour évaluer les réserves de l'organisme en vitamine D, on dose la forme circulante, soit la 25(OH)D, qui est mesurée soit en ng/mL, soit en nmol/L. La conversion se fait en multipliant approximativement par 2,5 les doses exprimées en ng/mL. Le seuil de vitamine D normal avait initialement été fixé en 1971 en prenant la 25(OH)D moyenne dosée chez des volontaires américains considérés comme sains, et en tenant compte du fait que le rachitisme pouvait apparaître chez des nourrissons en cas de valeur inférieure à 10 ng/mL [35].

Un dosage de 25(OH)D inférieur à 20 ng/mL, soit 50 nmol/L, est unanimement considéré comme insuffisant. L'Institute Of Medicine américain (IOM), dans son rapport de

2011 sur les apports recommandés en calcium et vitamine D, a choisi de conserver ce seuil de suffisance à 20 ng/mL [36].

Ce seuil a dans le même temps été remis en question par l'Endocrine Society dans ses guidelines de 2011, qui l'a fixé à 30 ng/mL, ce qui correspond, selon les auteurs, à 75 ou à 80 nmol/L [26]. L'Endocrine Society a justifié le choix de ce seuil plus élevé sur la base d'études montrant que :

- l'absorption intestinale du calcium augmente et devient optimale à partir d'environ 30 ng/mL [37], [38].
- la PTH diminue lorsque la 25(OH)D augmente, jusqu'à atteindre un plateau pour des valeurs de 25(OH)D allant de 30 à 40 ng/mL [35], [26].
- une meilleure prévention du risque fracturaire chez les femmes ménopausées est obtenu lorsque la 25(OH)D atteint 30 ng/mL [19]. Il s'agit ici d'études contrôlées randomisées dont le niveau de preuve est élevé.

D'autres instances médicales et expertes se sont positionnées sur la question du seuil de suffisance en vitamine D, contrairement à l'American College of obstetricians and Gynecologists (ACOG) qui n'a pas tranché dans son avis de 2011 [39]. L'Académie américaine de Pédiatrie a recommandé le seuil de 32 ng/mL [40]. L'Académie nationale de médecine française, dans un rapport de mai 2012, a défini le seuil de suffisance en vitamine D comme correspondant à un dosage de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL [41]. De nombreux experts de la question vitaminique D ont publié des articles en faveur d'un seuil de suffisance devant être fixé à environ 30 ng/mL : Bischoff-Ferrari en 2010 [06], Souberbielle en 2012 [42]. James en 2008, rapporteur d'un Marabou Symposium sur la vitamine D tenu en 2007 [43] Vieth en 2011 [44]. L'argumentaire développé repose sur des études randomisées

montrant essentiellement une amélioration du système musculo-squelettique en cas de supplémentation en vitamine D. Les autres retombées potentielles, notamment la réduction du risque de survenue de certains cancers, n'ont pas été prises en compte pour fixer ce seuil de suffisance, car elles ont uniquement été constatées à l'occasion d'études observationnelles, de niveau de preuve moins élevé.

Au total, il semble se dégager un consensus mondial de définition de la suffisance en vitamine D pour des dosages supérieurs à 30 ng/mL.

I.7.2 Seuil maximal et toxicité

Le seuil maximal de vitamine D souhaitable est également sujet à débat. Il est de 100 ng/mL (250 nmol/L) pour l'Endocrine Society [26], tandis que l'IOM appelle à la vigilance pour une 25(OH)D supérieure à 50 ng/mL (125 nmol/L) [36]. Si l'Endocrine Society n'a retenu comme critère déterminant que la survenue d'une hypercalcémie pour définir ce seuil maximal, l'IOM a pris en compte des études observationnelles dans lesquelles le taux de mortalité toute cause confondue était observée en fonction du statut vitaminique D.

Le taux de mortalité diminuait ainsi régulièrement et de façon conséquente jusqu'à environ 30 ng/mL ; à partir de 50 ng/mL, une discrète ré-augmentation des décès était observée, dessinant une courbe en J inversée. La position de l'IOM peut paraître surprenante, dans la mesure où la diminution du taux de mortalité était très conséquente entre 20 et 30 ng/mL, et qu'il n'en a manifestement pas tenu compte pour fixer le seuil minimal.

L'hypervitaminose D exerce une toxicité lorsque la 25(OH)D dépasse des valeurs de l'ordre de 200 à 250 ng/ml, en raison de l'hypercalcémie qu'elle peut provoquer, par déplacement de la 1,25(OH)2D de son transporteur sanguin, la DBP, et le relargage du composé 1,25(OH)2D sous sa forme libre dans la circulation sanguine [17]. Pour atteindre une telle concentration, des doses supérieures à 10 000 UI quotidiennes pendant plusieurs semaines sont nécessaires [45]. Il existe là encore un débat sur la valeur à retenir comme limite supérieure de sécurité ou Tolerable Upper Intake Level (UL).

Ainsi, la posologie de 10 000 UI/j a été retenue par l'Endocrine Society dans ses Clinical Practice guidelines de 2011 destinées au corps médical, tandis que les trois organes suivants, à destination des industriels de l'agro-alimentaire, ont été beaucoup plus conservateurs : l'IOM a fixé l'UL de la vitamine D à 4000 UI/j en 2011 [36], de même que l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) en 2012 [46]. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) a de son côté fixé cette même UL à 2000 UI/j en 2009, en précisant que les données d'enrichissement ne tenaient pas compte des apports. Cette polémique sur la limite supérieure de sécurité semble découler de considérations sur le seuil maximal souhaitable de 25(OH)D : cela signifie-t-il que 4000 UI/j de vitamine D ne permettrait pas de dépasser un seuil de 50 ng/mL de 25(OH)D ?

I.7.3 Prévalence de la déficience en vitamine D

De nombreuses recherches évaluant la prévalence de la carence en vitamine D ont été menées dans de multiples régions du monde. Elles ont montré que c'est un phénomène largement répandu [48]. Or la vitamine D joue un rôle essentiel dans l'organisme, en particulier dans le métabolisme osseux mais aussi dans le bon fonctionnement des muscles ou du système immunitaire.

De nombreuses études ont montré une très grande prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans la population générale ainsi que chez les femmes enceintes. La prévalence est généralement supérieure à 50% et atteint parfois 90% selon la population étudiée. Les femmes à forte pigmentation cutanée sont notamment plus fréquemment et plus intensément déficientes que les autres [49], [50].

L'étude nationale nutrition-santé de 2006-2007 a montré que 81% des femmes vivant en France présentaient une insuffisance en vitamine D, c'est-à-dire un dosage de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL. Il faut noter que les femmes enceintes ont été exclues de cette étude épidémiologique [51].

On dispose par ailleurs de quelques études sur des femmes enceintes françaises, de petit échantillon, telle que l'étude de Madelenat, réalisée en 2001, dans laquelle plus de 90% des femmes enceintes étudiées présentaient une insuffisance en vitamine D : 4 patientes sur 57 avaient une 25(OH)D supérieure ou égale à 30 ng/mL [52].

I.8 Dosage de la vitamine D

Pour diagnostiquer un déficit en vitamine D il faut doser la 25 OH vitamine D qui représente les stocks de vitamine D de l'organisme. Il n'est pas nécessaire de doser la 1.25 OH vitamine D, sauf lorsque l'on suspecte un rachitisme héréditaire ou une autre pathologie du phosphate. En effet, la 25 OH vitamine D circule dans l'organisme à des concentrations nettement plus élevées et a une demi-vie beaucoup plus longue. Le bilan sera complété par un dosage du calcium, du phosphate et de la fonction rénale (urée, créatinine). L'hormone parathyroïdienne (PTH) peut également être dosée mais son dosage n'est indiqué que si l'on

suspecte une pathologie de l'os ou du métabolisme phosphocalcique sous-jacente ou si les dosages du calcium et phosphate sont pathologiques.

I.8.1 La forme à doser

Compte tenu de sa régulation, le dosage de la 1,25(OH)₂D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D. Seul le dosage de la 25(OH)D permet d'apprécier les stocks de l'organisme [36], [53], [26], [41-54], [55], [27].

Pour la supplémentation des patients, deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D₂ et la vitamine D₃ [56]. Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D₂ [36], [55].

I.8.2 Valeurs de références

La définition de l'insuffisance a fait l'objet de nombreux débats [57]. Le seuil a été revu plusieurs fois à la hausse et la plupart des experts s'accordent pour retenir actuellement la valeur de 30 ng/ml. La carence en vitamine D correspond quant à elle à un taux inférieur à 10 ng/ml.

Ce seuil a été retenu essentiellement parce que les effets bénéfiques de la vitamine D, notamment osseux et musculaires, ont été retrouvés pour des valeurs supérieures ou égales à 30 ng/ml. En ce qui concerne la valeur maximale « autorisée », elle est souvent fixée aux alentours de 80 ou 100 ng/ml. Il est à noter que les cas publiés d'intoxication à la vitamine D faisaient état de taux sanguins souvent supérieurs à 150 ng/ml. [58].

I.8.3 Techniques de dosage de la 25(OH)D

I.8.3.1 Les différentes techniques

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe.

Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la 25(OH)D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH)D. Les marqueurs peuvent être des isotopes (méthodes radioimmunologiques), des enzymes (méthodes enzymoimmunologiques) ou des molécules phosphorescentes (méthodes luminoimmunologiques).

Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse.

En France, les techniques radioimmunologiques tendent à disparaître au profit de techniques automatisées enzymoimmunologiques ou luminoimmunologiques. Les techniques séparatives (HPLC et spectrométrie de masse) en raison d'une technicité lourde et difficile sont actuellement plutôt réservées à la recherche ou la toxicologie.

Selon de la Hunty, les faiblesses de toutes ces techniques seraient leur faible spécificité, des effets matrice et une standardisation non homogène [59], [60].

I.8.3.2 Technique de référence et standardisation des techniques de dosage

Certaines techniques de dosage présenteraient des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité et d'autres (certaines techniques radio immunologiques) les sous-estimeraient par manque de sensibilité. Au total, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de spécificité ou de sensibilité.

Selon le Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour doser la 25(OH)D3 et la 25(OH)D2, ce qui rend difficile la standardisation des méthodes et la comparaison des techniques entre elles [36], [55], [61]. Toutefois, le National Institute of Standards and Technology (NIST) a développé une technique de spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide à l'aide de laquelle il propose un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25(OH)D2, 25(OH)D3 et 3-epi-25(OH)D (isomère inactif de la vitamine D) [62]. Les problèmes de standardisation des dosages devraient donc être résolus dans les années à venir [36], [61], [63].

Ce manque d'homogénéité est à l'origine de différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes et l'établissement du statut vitaminique D des patients dépendent du laboratoire où il est réalisé. Le développement récent d'une technique de référence et des efforts de standardisation des méthodes de dosage sont attendus pour améliorer la définition et la prise en charge de l'hypovitaminose D [59], [59], [64], [65].

II. Vitamine D et grossesse

II.1 Métabolisme de la vitamine D pendant la grossesse

Le métabolisme de la vitamine D pendant la grossesse est encore mal élucidé et fait l'objet de recherches à travers le monde. Pour autant, une certitude à ce sujet est disposée : la grossesse est une période de grande consommation de vitamine D avec un risque d'insuffisance en vitamine D à l'accouchement.

La vitamine D et surtout la 25OH-D sont l'objet d'un transfert transplacentaire actif. Il existe une étroite corrélation entre la concentration plasmatique de 25OH-D de la mère et celle du cordon.

À l'inverse du Calcium et du phosphore, les concentrations de 25OH-D sont plus élevées chez la mère que chez le fœtus, surtout lorsque les taux maternels sont normaux ou élevés. Les concentrations du fœtus se rapprochent de celles de sa mère lorsque les taux maternels de 25OH-D s'abaissent. [66]

Le seuil de suffisance définie pour la population générale s'applique aux femmes enceintes dans toutes les recommandations évoquées plus haut. Nous retiendrons donc un seuil de suffisance de 30 ng/mL pour les femmes enceintes. Aucune étude publiée à ce jour n'a retrouvé d'effet tératogénique qui aurait pu être attribué à une supplémentation anténatale chez l'être humain [4].

La 25(OH)D est très consommée pendant la grossesse, en raison d'une augmentation de la transformation en 1,25(OH)2D. Ainsi, les taux circulants de 1,25(OH)2D pendant la grossesse sont multipliés 2 à 4 fois selon les auteurs. Ces taux sériques semble secondaire à un

accroissement d'activité de la 1-alpha-hydroxylase rénale maternelle indépendant de la PTH ou de la calcémie [67] [68]. Par ailleurs, l'augmentation de 1,25(OH)2D maternelle semble dépendre du taux de 25(OH)D lorsque celle-ci est inférieure à 40 ng/mL. Au-delà de cette valeur-seuil, la 25(OH)D et la 1,25(OH)2D ne sont plus corrélées [49] [69]. Pour cette raison, deux spécialistes de la question vitaminique D pendant la grossesse, les Drs Hollis et Wagner, préconisent de fixer le seuil de suffisance à 40 ng/mL pendant la grossesse [68].

La 1,25(OH)2D ne passe pas la barrière fœto-placentaire, contrairement à la 25(OH)D. Le placenta et le fœtus expriment de leur côté la 1-alpha-hydroxylase et consomment la 25(OH)D en la transformant en 1,25(OH)2D pour leur usage propre. Le fœtus puise la 25(OH)D dans les réserves maternelles et est donc entièrement dépendant du statut vitaminique D de sa mère [67] [70].

Les études observationnelles occidentales montrent une diminution de la 25(OH)D au cours de la grossesse, avec des dosages à l'accouchement souvent inférieurs aux dosages réalisés pendant la grossesse [69]. Cette situation expose le nouveau-né à un risque accru d'hypocalcémies néonatales.

Une étude observationnelle transversale récente réalisée en Afrique équatoriale par Luxwolda, au sein de tribus vivant dénudées ou peu vêtues et en plein air, nous a montré que ce mauvais statut vitaminique D constatée chez les femmes enceintes occidentales n'était pas universel. Dans ces tribus, la 25(OH)D des femmes enceintes (55 ng/mL) était supérieure en moyenne à la 25(OH)D des femmes non enceintes (40 ng/mL) [71]. La 25(OH)D en post partum immédiat et différé était légèrement inférieure à la 25(OH)D des femmes non enceintes (35ng/mL). L'augmentation de 25(OH)D ne semblait pas liée à une exposition solaire accrue, mais secondaire à une modification du métabolisme de la vitamine D. L'une

des hypothèses proposée pour expliquer ce phénomène était un allongement de la durée de vie de la vitamine D et de ses différents métabolites pendant la grossesse, par désactivation de la 24-hydroxylase. Tout se passe comme-ci l'organisme cherchait à compenser l'augmentation de la consommation de 25(OH)D, de façon à garantir un haut niveau de 25(OH)D tout au long de la grossesse. Ces mécanismes compensatoires ne sont pas constatés en occident, probablement en raison des très faibles niveaux d'apport en vitamine D.

II.2 Complications obstétricales et statut vitaminique D

Les femmes enceintes présentent un déficit en vitamine D en fin de grossesse, surtout quand celle-ci se situe en hiver ou au début du printemps, même dans des villes ensoleillées. Une carence en 25 hydroxy-vitamine D est définie par un taux inférieur à 75nmol/l (30ng/ml) [66].

Il existe d'ailleurs une relation entre ce mauvais statut vitaminique et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale tardive, et même précoce. En particulier dans ses formes précoces, elle semble également rattachée, au moins en partie, au mauvais statut vitaminique D initial. Enfin, les femmes les plus carencées peuvent développer, durant la grossesse, une ostéomalacie symptomatique, dont on ignore encore le rôle dans l'apparition d'une ostéoporose post ménopausique (figure 04). Il est donc indispensable d'assurer aux femmes enceintes le meilleur statut vitaminique D possible, particulièrement au cours des 3^{èmes} trimestres [72].

Les apports recommandés sont fixés à 10µg/j (400UI/j), ce qui semble suffisant même dans des pays à faible ensoleillement.

Toutefois, cette dose n'est pas suffisante si la supplémentation n'est pas entreprise dès le début de la grossesse.

Lorsqu'elle n'est faite qu'au 3^{ème} trimestre, 1000UI/j sont alors nécessaires pour obtenir des concentrations de 25 OH-D dans les limites de la normale chez la mère et dans le sang du cordon [73].

Les mêmes résultats peuvent être obtenus par une dose unique de 200 000 UI administrée au début du 7^e mois, mais il faut exclure les doses de charge plus élevées, en raison de leur toxicité potentielle.

Cette supplémentation a permis de réduire la fréquence des hypocalcémies néonatales de 5,1 à 1,9 %, la différence étant encore plus marquée au cours de l'hiver ou la fréquence chute de 7,7% à 2,4% [72].

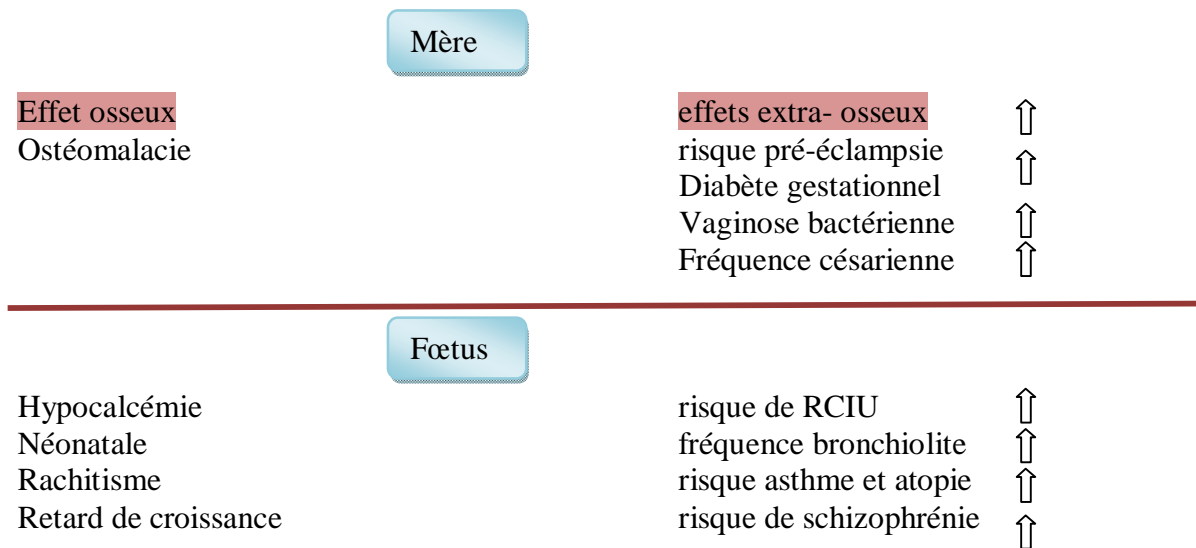


Figure 04 : Troubles associés à un mauvais statut vitaminique (mère/fœtus) [72].

II.2.1 Pré-éclampsie

La pré-éclampsie se définit comme l'association d'une hypertension artérielle gravidique (HTA) et d'une protéinurie à partir de 20 semaines d'aménorrhée (SA). Les deux critères doivent être retrouvés à deux reprises, à au moins 4 heures d'intervalle. L'HTA gravidique correspond à l'apparition après 20 SA d'une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou d'une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. La protéinurie est considérée comme significative lorsqu'elle est supérieure à 0,3 g/24 heures ou si la bandelette urinaire montre au moins une croix à la protéinurie, en dehors de toute infection urinaire confirmée [74].

La prévalence de la pré-éclampsie varie selon les pays, l'origine ethnique, les facteurs de risque. En France, la prévalence est estimée de 0,5 à 3 % [75], elle est moindre que celle rapportée dans d'autres pays occidentaux. La physiopathologie de la pré-éclampsie est complexe et reste débattue. Toutefois, elle semble liée à une placentation anormale [29]. La 1,25(OH)2D pourrait jouer un rôle dans différentes étapes du processus aboutissant à la pré-éclampsie. En effet, la pré-éclampsie est associée à une intensification de la réponse immunitaire de type Th1. Or, le calcitriol favorise la réponse immunitaire de type Th2 au détriment de la Th1 et pourrait donc rétablir l'équilibre [76] [77]. Un stress oxydatif et un syndrome inflammatoire sont également présents dans la pré-éclampsie alors que la vitamine D activée pourrait avoir un rôle anti-inflammatoire [67]. Enfin, certains gènes impliqués dans l'implantation placentaire (gène HOXA10), l'invasion trophoblastique et la tolérance maternelle de l'implantation sont régulés par la 1,25(OH)2D [78].

Plusieurs études observationnelles ont cherché à démontrer un lien entre un mauvais statut vitaminique D au cours de la grossesse et le risque de développer une pré-éclampsie. Les résultats sont parfois contradictoires mais deux méta-analyses publiées en 2013 ont

calculé un odds ratio de 1,8 pour l'association pré-éclampsie-insuffisance en vitamine D pendant la grossesse définie par une 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL [79] [80].

Les études les plus fréquemment citées qui ont démontré un lien entre pré-éclampsie et l'insuffisance en vitamine D sont : une étude prospective de Haugen publiée en 2009 réalisée dans le cadre de la Norwegian Mother and Child Cohort Study et une étude de Bodnar, publiée en 2007 aux Etats-Unis. Plus récemment, Wei et al. ont également conclu en faveur d'un lien. Les études n'ayant pas montré de relation entre vitamine D et pré-éclampsie sont essentiellement l'étude de Powe en 2010 pour une 25(OH)D inférieure à 15 ng/mL, l'étude de Yu en 2012, qui est de plus grande ampleur mais n'a pas exclu les femmes à risque de pré-éclampsie, et l'étude de Fernandez-Alonso de 2012. Nous allons détailler ces études ci-après, ainsi que d'autres travaux dont la portée semble moindre, en raison des critères d'inclusion ou du nombre de participants.

L'étude rétrospective de Haugen a montré que, sur une cohorte d'environ 25000 nullipares, la consommation de suppléments en vitamine D d'au moins 400 à 600 UI quotidiens, débutée en pré-conceptionnel et continuée tout au long de la grossesse, était associée à une réduction de 25% environ du risque de pré-éclampsie par rapport aux femmes ne consommant aucun complément. La critique essentielle adressée à cette étude est la possibilité que les omégas 3 aient participé à la diminution du risque. Par ailleurs, la 25(OH)D n'a pas été dosée [81].

Bodnar et al. ont réalisé aux Etats-Unis une étude cas/témoins portant sur environ 300 femmes, qui a montré un risque de pré-éclampsie augmenté par 5 en cas de carence en vitamine D, soit lorsque la 25(OH)D était inférieure à 15 ng/mL en cours de grossesse. Les particularités de cette étude étaient que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D était

moins importante que dans d'autres populations, avec peu de femmes noires recrutées et que la 25(OH)D était dosée au premier trimestre (soit avant tout symptôme de pré-éclampsie) [82].

L'étude de Wei et al. en 2012 est une étude cas/témoin de plus grande ampleur, au cours de laquelle les dosages de 25(OH)D ont été pratiqués au premier et au deuxième trimestre de grossesse. Les auteurs concluaient à un risque augmenté par 3 pour les femmes ayant une 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL au deuxième trimestre de grossesse, par rapport aux autres. L'échantillon observé était important : environ 700 femmes enceintes, avec 5% de pré-éclampsie. Cependant, le lien statistique n'était pas significatif pour les dosages réalisés au premier trimestre de grossesse. Ainsi, la vitamine D pourrait n'intervenir que dans la phase tardive de dysfonction endothéliale périphérique de la pré-éclampsie [83].

L'étude cas/témoins de Powe en 2010 a montré une tendance à l'augmentation des cas de pré-éclampsie en cas de 25(OH)D inférieure à 15 ng/mL au premier trimestre, sans significativité. Les femmes incluses n'étaient du reste pas à risque de pré-éclampsie, et l'échantillon observé était de petite taille : moins de 200 femmes [84].

Fernandez-Alonso et al., dans une étude cas/témoin de 2012 portant sur environ 500 femmes à faible prévalence de pré-éclampsie (environ 0,5%) a également échoué à trouver un lien avec l'insuffisance en vitamine D dosée au premier trimestre de la grossesse [85].

Yu et al. en 2013 ont analysé 1000 femmes dont 90 pré-éclamptiques. Les femmes à risque, c'est-à-dire ayant un antécédent de pré-éclampsie ou un antécédent d'HTA, n'ont pas été exclues de l'étude. La 25(OH)D a été mesurée au premier trimestre également [86]. Cette étude de Yu et al. Tout comme celle de Shand et al, publiée en 2010, qui ciblaient les femmes à risque de pré-éclampsie, n'a pas retrouvé de lien entre cette pathologie et le statut

vitaminique D [87]. On peut donc penser que chez les femmes à risque, la prédisposition potentiellement génétique est prépondérante et vient peut-être masquer le rôle supposé de l'insuffisance en vitamine D. Par ailleurs, il semble qu'un dosage de vitamine D au deuxième trimestre de la grossesse soit plus intéressant qu'une mesure au premier trimestre pour retrouver un éventuel lien entre insuffisance en vitamine D et pré-éclampsie.

Parmi les autres études publiées, celles qui ont ciblé des femmes développant une pré-éclampsie sévère ou précoce ont établi un lien assez net avec l'insuffisance en vitamine D.

Baker 2010 [88], Robinson 2010 [89]. Ces études, généralement occidentales, ont en outre montré que les femmes noires, d'une part ont un statut vitaminique D plus mauvais que les femmes non noires, de 10 à 15 ng/mL de moins en moyenne, et d'autre part qu'elles sont plus à risque de développer une pré-éclampsie. Il serait tentant d'en conclure que cette inégalité ethnique de santé puisse être secondaire au statut vitaminique D généralement mauvais des femmes noires vivant en occident [90].

Une étude rétrospective publiée par Hyppönen en 2007 portant sur une cohorte de 3000 femmes finlandaises nées en 1966 et suivies tout au long de leur vie est particulièrement frappante en ce qu'elle a retrouvé une incidence de pré-éclampsie diminuée d'environ 50% chez les femmes ayant été supplémentée par 2000 UI quotidiennes de vitamine D au cours de leur première année de vie, suggérant que l'insuffisance en vitamine D dans l'enfance peut avoir des conséquences à très long terme [91].

Deux méta-analyses d'études observationnelles ont été publiées en cette année 2013 par Wei [80] et Aghajafari [79]. Ce sont les premières méta-analyses à conclure positivement, vraisemblablement grâce à l'augmentation du nombre d'études publiées ces toutes dernières années, contrairement aux revues de Thorne Lyman en 2012 [92] et Nassar en 2011 [93]. Les

deux méta-analyses de 2013 ont mesuré un odds ratio d'environ 1,8 pour l'association pré-éclampsie et dosage de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL en cours de grossesse. Les femmes ayant présenté une pré-éclampsie avait en moyenne une 25(OH)D diminuée de 5 ng/mL [79].

Néanmoins, lorsque l'association était pondérée en fonction d'éventuels facteurs confondants tels que l'origine ethnique, la saison de prélèvement, l'index de masse corporelle et le tabagisme, l'association devenait non significative dans les deux méta-analyses. Les deux revues ont inclus à peu près les mêmes études. Il ne semble pas se dessiner de seuil en-deçà duquel l'incidence de la pré-éclampsie serait nettement augmentée. Les statistiques montrent plutôt un continuum avec une incidence d'autant plus augmentée que la 25(OH)D est basse.

II.2.2 Diabète gestationnel

La vitamine D est suspectée de sensibiliser les tissus périphériques à l'insuline et de favoriser la sécrétion de ce peptide par les cellules bêta du pancréas [94]. Ces deux éléments de physiopathologie ajoutés à la forte prévalence d'insuffisance en vitamine D pendant la grossesse, et à l'explosion du nombre de diabète de type II et de diabète gestationnel de par le monde en font un facteur de risque potentiel idéal.

De nombreuses études observationnelles ont vu le jour ces cinq à six dernières années, cherchant à démontrer un lien entre insuffisance en vitamine D et diabète gestationnel. La difficulté de l'exercice tient tout d'abord à l'absence de consensus pour le diagnostic de diabète gestationnel. Il existe deux test diagnostiques différents et validés pendant la gestation : les tests d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) par ingestion à jeun de 75g ou de 100 g de glucose, avec mesure des glycémies à jeun, puis à 1 heure, à 2 heures ou à 3 heures de l'ingestion. On considère que le résultat du test est pathologique lorsque deux

glycémies sont supérieures aux seuils considérés comme normaux. Pour un même test, il se trouve plusieurs valeurs de glycémie-seuil sans consensus international pour savoir quel est le curseur idéal. Pour l'HGPO à 75g, les critères retenus par l'organisation mondiale de la santé (OMS) s'opposent aux valeurs-seuils retenues par l'American Diabetes Association (ADA).

Pour l'HGPO à 100g, les critères de Carpenter et Coustan (CC) s'opposent aux critères de la National Diabetes Data Group (NDDG). Un tableau récapitulatif des différentes valeurs-seuils possibles est proposé pour chacun de ces deux tests en *annexe II*.

La stratégie de diagnostic n'est par ailleurs, pas la même partout dans le monde :

Dépistage ciblé, dépistage systématique en un temps avec un test d'HGPO de 75g, ou un dépistage systématique en deux temps avec d'abord un test d'O'Sullivan (50g de glucose, et glycémie 1h après), puis une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) à 100g de glucose. L'American College of Gynecologists and Obstetricians s'est positionné en faveur d'un dépistage quasi-systématique en deux temps (O'sullivan puis HGPO à 100g de glucose), sauf chez les femmes à bas risque, mais n'a pas tranché la question des valeurs-seuils de glycémie, et les deux normes « CC » ou « NDDG » sont possibles et applicables. Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a choisi une stratégie de dépistage non systématique en un temps avec un test d'HGPO à 75g avec les critères CC, mais en pratique, le dépistage est généralement proposé à toutes les femmes enceintes [95].

Le seul consensus est la période à laquelle le dépistage doit avoir lieu, à savoir, entre 24 et 28 SA. La complication apparente du système est en réalité une conséquence de la pathologie elle-même : il existe un continuum entre glycémies normales, intolérance au

glucose et diabète gestationnel. Les complications materno-fœtales augmentent régulièrement avec les glycémies, sans qu'on puisse fixer un seuil évident [96]. En conséquence, les études proposées dans la littérature ont toutes des stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel différentes. À cela vient s'ajouter la même incertitude concernant le seuil de suffisance en vitamine D à retenir, et les différentes études ont fixé le curseur de suffisance en 25(OH)D à des niveaux qui vont de 10 à 30 ng/mL.

L'autre grande difficulté vient de l'association très fréquemment retrouvée entre obésité-diabète gestationnel-insuffisance en vitamine D. Certaines études ont choisi de pondérer les odds ratio en fonction du poids ou de l'index de masse corporelle. Il est ressorti de ces études observationnelles un lien statistiquement significatif entre diabète gestationnel et insuffisance en vitamine D, chaque fois que le groupe de femmes considérées comme ayant un diabète gestationnel a été comparé à un groupe de femmes strictement normoglycémiques, ne présentant aucune intolérance au glucose, et non à un groupe de femmes parmi lesquelles se trouvaient ou pouvaient se trouver des intolérantes au glucose.

L'intolérance au glucose a été définie dans ces études par au moins une glycémie supérieure au seuil, dans le test de dépistage ou le test diagnostique choisi, sans qu'un diagnostic de diabète gestationnel puisse être posé.

Les deux méta-analyses publiées en cette année 2013 par Aghajafari [79] et Wei [80] citées précédemment avaient toutes deux conclu à un odds ratio d'environ 1,5 pour l'association diabète gestationnel et 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL. Une méta-analyse précédemment publiée par Poel en 2012 avait retrouvé un odds ratio de 1,6 [97]. La différence de 25(OH)D était en moyenne de 2 à 3 ng/mL en défaveur des femmes enceintes ayant un diabète gestationnel [97] [79]. Le biais de sélection est important

puisque les différentes études n'ont pas utilisé les mêmes tests diagnostiques. De plus, il existe plusieurs facteurs confondants possibles : l'index de masse corporelle, l'âge et l'origine ethnique, qui sont à la fois des facteurs de risque d'insuffisance en vitamine D et de diabète gestationnel. Enfin, la saison de prélèvement influe sur le dosage de 25(OH)D. Les différentes études citées n'ont pas forcément ajusté les odds ratio selon les mêmes critères.

III. Généralités sur le calcium

Le calcium est un métal abondant dans la nature (calcaire) et dans les aliments (laits), et le cinquième élément inorganique par ordre d'abondance de l'organisme. [98]

Le calcium est le minéral le plus abondant dans l'organisme. Il est pour env. 99 % présent dans les os, principalement sous forme d'hydroxyapatite.

Le calcium résiduel se situe au niveau des différents tissus et des fluides extracellulaires où il joue un rôle vital dans de nombreux processus vitaux.

En ce qui concerne les fonctions extra-squelettiques, le calcium intervient dans la coagulation sanguine, dans la conduction neuromusculaire, dans l'excitabilité du muscle squelettique et cardiaque, dans l'activation enzymatique et dans le maintien de l'intégrité et de la perméabilité de la membrane cellulaire.

Les taux sériques de calcium, et par conséquent la quantité de calcium présente dans l'organisme, sont contrôlés par l'hormone parathyroïdienne (PTH), la calcitonine et la vitamine D. Le déséquilibre d'un de ces modulateurs conduit à une altération des taux calciques dans le sérum et l'organisme. Une augmentation des taux de PTH ou de vitamine D dans le sérum sont généralement associés à une hypercalcémie. Les taux de calcium sériques peuvent également être augmentés lors de myélome multiple et d'autres maladies néoplasiques. Une hypocalcémie peut être, entre autres, observée lors d'hyperparathyroïdie, de néphrose et de pancréatite.

Le calcium ionisé est essentiel pour de multiples processus biologiques intra- et extracellulaires. Du fait de ce rôle physiologique majeur et ubiquitaire, la calcémie doit être maintenue de manière très étroite entre des valeurs de 2,2 et 2,6 m mol L⁻¹ [99].

III.1 Rôle du calcium

Elément plastique, sous forme d'hydroxapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, il confère au squelette ses propriétés mécaniques. Il joue également un rôle structural au niveau des membranes et des organelles.

- Constituant organique, sous sa forme ionisée (Ca^{++}), il intervient dans des fonctions essentielles telles que :

- La contraction musculaire.
- La conduction nerveuse.
- La libération des neurotransmetteurs.
- La coagulation sanguine.
- La catalyse de certaines enzymes.
- La sécrétion hormonale.
- La mobilité et la division cellulaires.

Le maintien de l'intégrité des membranes [98].

III.2 Répartition du calcium dans l'organisme

Le calcium représente de 1 à 1.3 kg chez l'adulte, dont 99 % sont stockés dans le tissu osseux sous forme de cristaux d'hydroxyapatite (85 %) et de carbonate de calcium (15 %), le

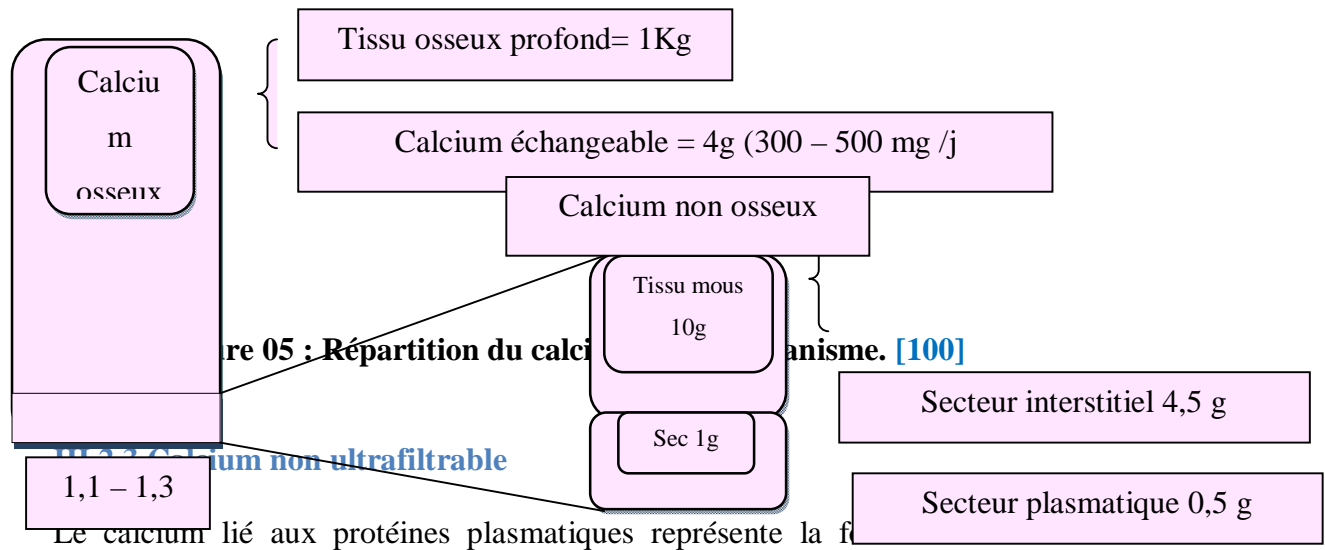
calcium non osseux (1%) se répartit dans les tissus mous (10g) (figure 05) et dans les liquides extracellulaires [100].

III.2.1 Calcium plasmatique

La calcémie est comprise physiologiquement entre 2,2 et 2,6 mmol/l. le calcium plasmatique se répartit en calcium ultrafiltrable (60%), c'est-à-dire diffusible dans les cellules et filtré par les glomérules, et en calcium non ultrafiltrable (40%). (Figure 06) [100].

III.2.2 Calcium ultrafiltrable

Il est principalement composé de calcium ionisé (95%), forme biologiquement active, et de calcium complexé (5%), lié aux ions phosphates, bicarbonates (CaHCO_4^{2-}), sulfates ou citrates [100].



Le calcium plasmatique, il est lié principalement à l'albumine (80%), le reste étant lié à des globulines (β , α_1 , α_2 et γ – globulines) [100].

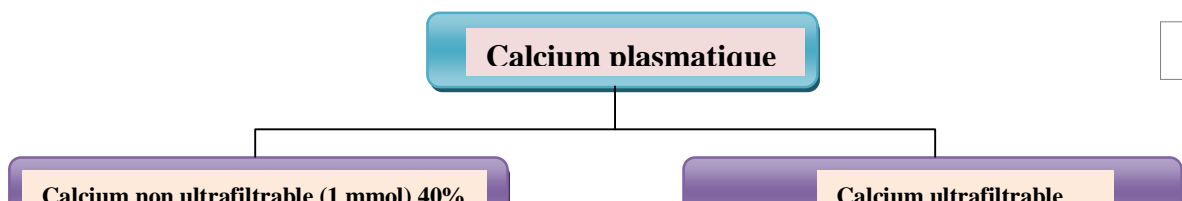


Figure 06 : Répartition du calcium plasmatique. [100]

III.2.4 Calcium intracellulaire

La concentration intracellulaire de calcium est de l'ordre de 0,1 $\mu\text{mol/l}$. Ce calcium est stocké dans les membranes cellulaires, les réticulums sacroplasmique et endoplasmique ainsi que dans les mitochondries. Un flux d'ions calcium, assurée par des systèmes de transport actif maintient les gradients de concentration entre les mitochondries, le cytosol et le milieu extracellulaire, tout en permettant des échanges rapides entre les trois compartiments. [100]

III.3 Régulation du calcium

Le maintien de la calcémie dans des valeurs étroites se fait par l'intermédiaire de plusieurs hormones, la parathormone (PTH) sécrétée par les glandes parathyroïdes, la forme di hydroxylée active de la vitamine (D 1,25 (OH)₂ VitD₃) appelée calcitriol et la calcitonine, la phosphatase alcaline, l'albumine [101].

III.3.1 La parathormone

La parathormone (PTH) est synthétisée dans les glandes parathyroïdes en réponse à une diminution de la concentration plasmatique en calcium ionisé et sécrétée dans la circulation [101].

La PTH intacte est un polypeptide monocaténaire de 84 acides aminés. Son poids moléculaire est voisin de 9500 daltons.

Le fragment N-terminal de la PTH, porteur des activités biologiques, a une demi-vie de quelques minutes. Le dosage sélectif de la parathormone (principalement) intacte permet une mise en évidence directe de l'activité de la sécrétion des glandes parathyroïdes.

La PTH est responsable, avec la vitamine D et la calcitonine, de la mobilisation dans le sang du calcium et des phosphates d'origine osseuse, de l'absorption intestinale du calcium ainsi que de l'élimination des phosphates dans le rein. La constance du taux de calcium dans le sérum résulte d'une interaction de la PTH et de la calcitonine. Des concentrations élevées en calcium inhibent l'excrétion de PTH, des concentrations faibles la stimulent.

Toute modification dans la sécrétion de la PTH entraîne une augmentation (hypercalcémie) ou une diminution (hypocalcémie) anormales du taux de calcium dans le sérum qui sont à l'origine de dysfonctionnements des glandes parathyroïdes.

Pour le dépistage d'une insuffisance parathyroïdienne (hypoparathyroïdie), le test utilisé doit présenter une sensibilité très élevée qui permette de reconnaître les taux de PTH nettement en dessous de la normale.

L'hyperfonctionnement des glandes parathyroïdes (hyperparathyroïdie) résulte en une sécrétion accrue de PTH et peut être primaire (dû généralement à un adénome parathyroïdien) ou secondaire à d'autres affections (dus, par exemple, à une carence en vitamine D).

Les dosages de PTH et de calcium jouent aujourd'hui un rôle primordial dans l'appréciation de l'hyperparathyroïdie [101].

L'intérêt des dosages intra-opératoires de la PTH au cours de la résection d'un adénome parathyroïdien pour hyperparathyroïdie primaire, hyperparathyroïdie secondaire liée à une insuffisance rénale et hyperparathyroïdie tertiaire post-transplantation rénale a été

rapporté dans la littérature. En raison de la courte demi-vie (3 à 5 minutes) de la PTH, les taux de PTH chutent de manière significative après résection de la ou des glandes pathologiques, permettant au chirurgien de juger si l'exérèse est complète et de s'assurer que la totalité du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel a bien été réséqué.

Les directives du NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) recommandent de prélever des échantillons initiaux avant l'intervention et avant l'excision de la glande hyperfonctionnelle suspectée. Une baisse > 50 % du taux initial maximal de PTH dans des échantillons mesurés 5 et 10 minutes après l'exérèse peut servir de critère de succès de l'intervention. Il a été montré que la sensibilité peut augmenter avec le temps et que d'autres dosages ultérieurs peuvent être nécessaires.

L'absence de décroissance des taux de PTH indique

1) que des résidus de tissus hyperfonctionnels sont toujours présents, nécessitant éventuellement une poursuite de l'exploration ou une nouvelle intervention, comme le montre le cas de deux patients présentant une cinquième glande parathyroïdienne ectopique [101].

2) un pic de concentrations de PTH intervenu lors de la mobilisation de l'adénome.

Les dosages intra opératoires de PTH sont un moyen rapide et fiable d'évaluer, au cours de l'intervention chirurgicale, quand l'exérèse du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel est achevée.

Le test Elecsys pour la détermination de la PTH intacte fait appel à la méthode «sandwich ». Un anticorps monoclonal anti-PTH biotinylé réagit avec la région N-terminale (1-37) alors que l'anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium) reconnaît le fragment C-terminal (38-84).

Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42.

Modes d'action de la parathormone (PTH)

La PTH a pour action principale d'élever la calcémie en agissant sur os, l'intestin et le rein.

La PTH agit par :

- Augmentation de la résorption osseuse en stimulant les ostéoclastes.
- Augmentation de l'absorption digestive de calcium due à l'action de la 1-25(OH)₂ Vitamine D, la PTH augmentant la production rénale de 1,25 dihydroxycholécalférol.
- Augmentation de la réabsorption rénale du calcium [102].

III.3.2 Vitamine D

La vitamine D3 précurseur commun vient de 2 sources : L'alimentation assure 20 % des besoins quotidiens et la peau sous l'effet de l'irradiation ultraviolette du rayonnement solaire représente 80 % des besoins quotidiens. Sa forme active se fait par 2 hydroxylations successives dans le foie, qui crée la 25 (OH) vit D3 ou calcifédiol, puis dans le rein qui aboutit à la forme finale active, la 1.25 (OH) vit D3 ou calcitriol. Cette dernière conversion est sous la dépendance directe de la PTH et des besoins de l'organisme en calcium et en phosphore [101].

Les actions biologiques de la vitamine D

- Augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

- Freination du fonctionnement des parathyroïdes.
- Action sur la résorption osseuse grâce au composé 1-25 (OH) D₃.
- Eventuellement, action directe de minéralisation osseuse s'effectuant peut-être par le 25 (OH) D₃ [102].

III.3.3 La calcitonine

La calcitonine (ou thyrocalcitonine) est une hormone polypeptidique de 32 acides aminés sécrétée par les cellules C thyroïdiennes.

L'action principale de la calcitonine est l'inhibition de la résorption osseuse par réduction de l'activité et du nombre des ostéoclastes.

La calcitonine pourrait également inhiber la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore.

La sécrétion de calcitonine est augmentée par l'hypercalcémie, diminuée par l'hypocalcémie [102].

III.3.4 Phosphatase alcaline

Le dosage des phosphatases alcalines augmente durant la grossesse. Les phosphatases alcalines sont des enzymes normalement présentes dans tous les tissus de l'organisme. Ces molécules sont impliquées dans le métabolisme du calcium.

La phosphatase alcaline sérique est constituée de quatre types différents de phosphatase alcaline codés par quatre gènes structuraux différents: la phosphatase alcaline d'origine hépatique, osseuse et rénale, la phosphatase alcaline intestinale, la phosphatase alcaline placentaire et la phosphatase alcaline des cellules germinales. La phosphatase alcaline se trouve dans les ostéoblastes, les hépatocytes, les leucocytes, le rein, la rate, le placenta, la prostate et l'intestin grêle. La phosphatase alcaline d'origine hépatique, osseuse et rénale présente une importance toute particulière [101].

Une augmentation du taux de phosphatase alcaline se rencontre dans toutes les formes de cholestase, en particulier en cas d'ictère par obstruction. Elle est également augmentée dans les maladies osseuses (maladie de Paget, hyperparathyroïdie, rachitisme, ostéomalacie) ainsi qu'en cas de fractures et de tumeurs malignes. Une augmentation importante de l'activité de la phosphatase alcaline peut être observée temporairement chez les enfants et les adolescents; elle est due à une activité accrue des ostéoblastes par suite d'une accélération de la croissance osseuse.

La méthode de dosage de la phosphatase alcaline a été décrite pour la première fois par King et Armstrong; elle a ensuite été modifiée par Ohmori, puis par Bessey, Lowry et Brock et améliorée par Hausamen et coll. En 1983, la Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC) a recommandé une méthode standardisée de détermination de l'activité de la phosphatase alcaline avec une concentration optimisée de substrat et utilisation d'2-amino-2-méthyl-2-propanol(-1) avec des cations magnésium et zinc comme tampon. Le test décrit ici est fondé sur cette recommandation; les performances analytiques et la stabilité ont été

optimisées. Le test a été standardisé par rapport à la formulation de référence de l'IFCC indiquée ci-dessus [102].

III.3.5 L'albumine

Dans le plasma le Calcium est soit libre dit ionisé pour sa partie active, soit lié aux protéines et plus particulièrement à l'albumine. Ainsi le calcium mesuré reflète imparfaitement la fraction libre active car dès lors qu'il existe une baisse de l'albuminémie on pourra noter une fausse hypocalcémie alors que le calcium libre est en réalité à un taux physiologique

L'albumine est une protéine non glyquée qui représente 55 à 65 % des protéines plasmatiques totales. Elle sert au maintien de la pression oncotique, au transport et au stockage d'un grand nombre de ligands et est également une source d'acides aminés endogènes. L'albumine se lie à diverses substances qu'elle solubilise, comme par exemple, la bilirubine, le calcium et les acides gras à longue chaîne. L'albumine peut également se lier aux ions métalliques lourds toxiques et à de nombreux médicaments.

Une diminution du taux d'albumine dans le sang peut donc avoir d'importantes répercussions pharmacocinétiques.

L'hyperalbuminémie n'a, en dehors de la déshydratation, qu'une faible signification clinique. Troubles de la synthèse de l'albumine dus à une affection hépatique ou à une diminution de l'apport protéique; augmentation du catabolisme en raison de lésions tissulaires (brûlures sévères) ou d'inflammation; malabsorption des acides aminés (maladie de Crohn); protéinurie liée à un syndrome néphrotique; pertes protéiques fécales (maladies néoplasiques). Dans les cas graves d'hypoalbuminémie, les taux d'albumine dans le plasma sont inférieurs à

2.5 g/dL (380 $\mu\text{mol/L}$). En raison de la faible pression osmotique du plasma, l'eau passe des capillaires dans les tissus (œdème). La détermination de l'albumine permet également de surveiller la réponse à un apport nutritionnel chez un patient et constitue un excellent test de la fonction hépatique [102].

III.4 Le métabolisme du calcium pendant la grossesse

La calcémie est étroitement régulée et maintenue dans des limites normales par l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de vitamine D. Environ 50% de calcium sérique est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine; 10% est complexé à des anions et 40% y circule sans que le calcium ionisé.

Pendant la grossesse, il y a un transfert actif du calcium de la mère au fœtus. A full-né à terme nécessite 25 à 30 g de calcium au cours de la grossesse pour la minéralisation osseuse. Calcium sérique total pendant la gestation est de 8% inférieurs au niveau du post-partum [103]. La limite supérieure de la normale de calcium est de 9,5 mg / mL. Cette baisse de la calcémie totale est due à l'hypoalbuminémie physiologique secondaire à l'expansion normale du volume intravasculaire observée en début de grossesse.

Taux de calcium ionisé, cependant, restent inchangés tout au long de la gestation. La forme physiologiquement active de la vitamine D est de $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$, qui est responsable de l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium, et aussi l'absorption osseuse. Les glandes parathyroïdiennes, qui produisent de la PTH, sont stimulées par une hypocalcémie et supprimées par une forte concentration de calcium, de magnésium et $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ et aussi par l'hypomagnésémie [103].

PTH influence le métabolisme du calcium, non seulement directement par la réabsorption de l'os, mais également en stimulant $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ formation. Il existe trois grandes formes de circulation de calcium, à savoir ionisé, lié aux protéines, et les fractions chélatées.

- La fraction ionisée physiologiquement active et l'homéostasie réglementée.
- Les taux sériques de PTH de la mère, lorsqu'elle est mesurée par un test sensible qui mesure avec précision les niveaux de la PTH intacte, sont légèrement diminué dans la première moitié de la grossesse (environ 20% des non valeurs moyennes enceintes) et retour à la normale d'ici la mi-gestation [104]
- Les taux sanguins de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ (calcitriol) augmentent au début de la gestation à la suite de la stimulation du rein 1α -Hydroxylase par les œstrogènes, hormone lactogène placentaire, et la PTH, ainsi que la synthèse de calcitriol par le placenta [105].
- La fois libre et total de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ sont augmentées pendant la grossesse, le total en raison d'une augmentation de la vitamine D-binding protein (figure 07).

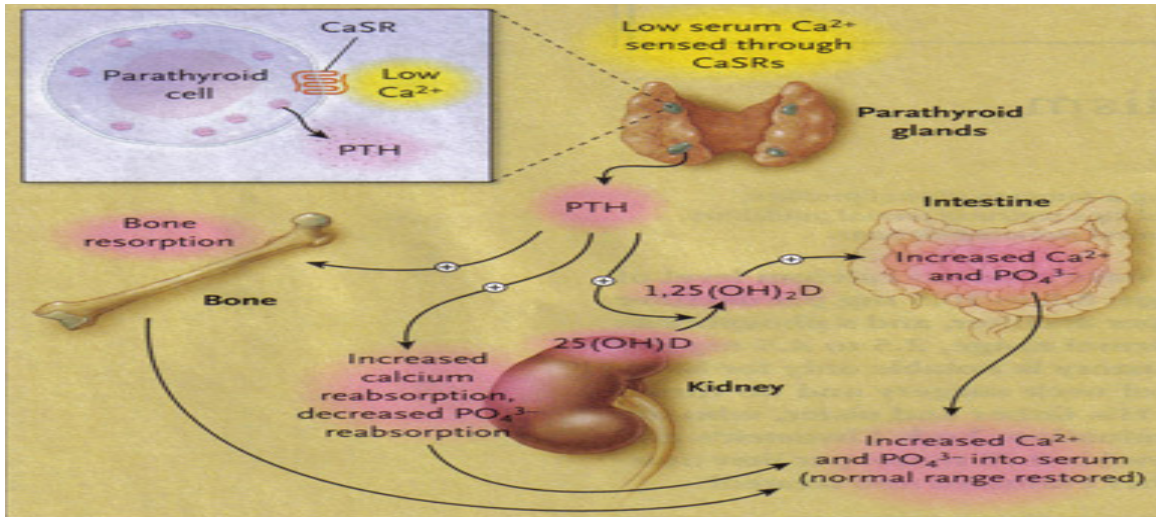


Figure 07 : Contrôle du métabolisme des minéraux par l'hormone parathyroïdienne [103]

Bien que les mécanismes responsables de transport placentaire de calcium sont mal compris, de grandes quantités de calcium et de phosphore sont cédées, contre un gradient de concentration de la mère au fœtus, l'accumulation nette de fœtus de calcium étant de 25 à 30 g par terme (surtout dans le troisième trimestre) [103].

L'absorption maternelle du calcium est contrôlée par l'augmentation du taux de PTH et 1,25 (OH)₂D₃ augmente la synthèse pendant la grossesse pour répondre à ces exigences. En fonction de l'apport en calcium, l'effet net de la grossesse sur le squelette de la mère peut être positif ou négatif, dans des conditions normales, il est peu d'influence sur le contenu minéral osseux [103].

Parallèlement à une baisse de l'albumine sérique, le total des concentrations sériques de calcium, diminuent au cours de la gestation, avec peu de changements en calcium ionisé [103]. En réponse au transfert placentaire de calcium ainsi que d'une expansion du volume extracellulaire et une augmentation des pertes urinaires de calcium, les concentrations de PTH maternelle augmentent pendant la grossesse. Sérum 25 (OH) D concentrations demeurent essentiellement inchangées, tandis que 1,25 (OH)₂D₃ niveaux sont également en hausse durant la grossesse, avec un pic à terme, il y a peut-être la contribution du placenta. Il n'y a pas de modifications significatives des concentrations de calcitonine pendant la grossesse.

Tableau 05 : Les minéraux et les hormones impliquées dans l'homéostasie de calcium [103]

Minéral / Hormone	Mère	Fœtus
Calcium total	Bas	Haut
Calcium ionisé *	Normal basse	Haut
Magnésium *	Normal basse	Normal élevé
Phosphore*	Bas	Haut
PTH	Haut	Bas
Calcitonine	Normal	Haut
25 (OH) D *	Variable	variable
1,25(OH) ₂ D ₃	Haut	Bas

* Le transfert placentaire.

III.5 Sources alimentaire de calcium

En pratique, les aliments de référence pour la fourniture de calcium sont le lait et les produits laitiers. (Tableau 06)

► Le teneur en calcium du lait de vache est de 1200mg/l, celui de brebis étant légèrement plus riche (1500mg/l), dont 80% sont sous forme minérale.

► Les fromages constituent également une excellente source de calcium

► Les fruits, les légumes et les céréales peuvent contribuer secondairement à la couverture des besoins (15%), avec une concentration moyenne de 40mg/100g dans les légumes et 20 à 30 mg dans les fruits.

► Les eaux minérales sont également des pourvoyeurs importants de ce minérale. L'eau du robinet en contient entre 1 à 160 mg/l.

► Les poissons et fruits de mer peuvent éventuellement constituer une source additionnelle.

► En revanche, les viandes sont très pauvres en calcium [98].

Tableau 06 : Teneur en calcium des aliments [106]

Contenu en Calcium des aliments (mg pour 100g)		
Laitages	Légumes	Fruits
Lait : 125	Pomme de terre : 15	Agrumes : 40
Yaourt : 125	Poireaux : 40	Pomme : 07
Fromage : 130	Haricots verts : 40	Orange : 52
Camembert : 180	Salade : 30	Fraises : 40
Gruyère : 1000	Carotte : 50	
Pain : 20	Viande : 10	
Œuf : 55	Poissons : 30	
Tenir compte des eaux de boisson : eaux minérales		

III.6 Les besoins en calcium

Les besoins en calcium sont variables selon l'âge, le mode d'alimentation, le degré d'ensoleillement et la proportion de phosphore contenue dans la ration (tableau 07).

Les besoins seront également accrus en périodes de croissance (nourrisson et enfant) et au cours de la gestation [107].

Tableau 07: Recommandations pour les besoins en calcium [107]

-	0 à 12 mois	-	600	à
-	1 à 9 ans	800 mg/j		
-	10 à 15 ans	-	1000	
-	16 à 19 ans	mg/j		
-	Adulte	-	1200	à
-	Grossesse	1400 mg/j		
-	Lactation	-	1400	
		mg/j		
		-	900	
		mg/j		
		-	1000	à
		1500 mg/j		
		-	2000	à
		3000 mg/j		

III.7 Mouvements calciques journaliers

Les mouvements calciques journaliers ayant lieu dans l'organisme. Un équilibre parfait entre les entrées d'origine digestive et osseuse et les sorties urinaires et digestives sera respecté (figure 08).

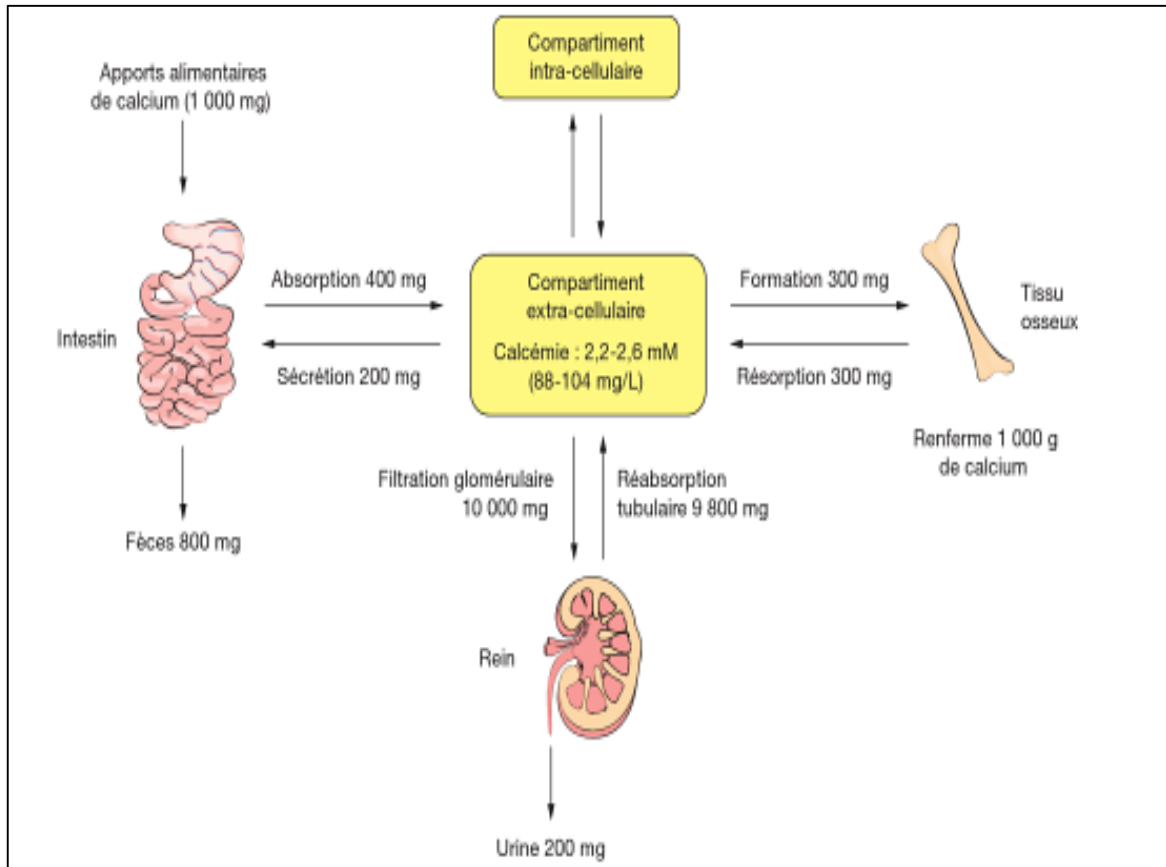


Figure 08 : Mouvements de calcium (mg/jour) vers et à partir des liquides extracellulaires [108].

A l'état d'équilibre, si 1000 mg de calcium sont apportés journalièrement par l'alimentation:

- ▶ 800 mg seront éliminés dans les selles.
- ▶ 200 mg seront éliminés dans les urines.

- ▶ 300 mg de calcium sont chaque jour libérés de l'os par résorption ostéoclastique et une quantité équivalente est déposée dans l'os par minéralisation de la matrice organique nouvellement formée.

- ▶ 400 mg sont absorbés par l'intestin.

- ▶ 200 mg sont sécrétés dans l'intestin.

- ▶ 10 000 mg seront filtrés par le glomérule rénal.

- ▶ 9 800 mg seront réabsorbés par le tubule rénal [108]

III.8 L'hypocalcémie

Les hypocalcémies sont généralement en rapport avec une maladie du rein (insuffisance rénale) ou avec un déficit en vitamine D ou en hormone parathyroïdienne [109].

Des hypocalcémies définies par une calcémie inférieure à 85 mg/l sont retrouvées en cas de diminutions d'apport ou d'absorption intestinale du calcium. C'est aussi le cas quand il existe des carences en vitamine D, des hypoparathyroïdies, des insuffisances rénales et des baisses importantes du taux de magnésium sanguin [109].

L'hypocalcémie peut entraîner des tremblements musculaires, voire une véritable tétanie [109].

III.8.1 Symptômes cliniques

- ▶ sont un rapport avec l'intensité du trouble, l'âge de survenue et surtout la rapidité d'installation

- ▶ Souvent latente mais peuvent menacer le pronostic vital si $\text{Cat} < 1,75 \text{ mmol/l}$

- ▶ (70mg/l).

- ▶ Signes sensitifs : paresthésies, hypoesthésie.

▶ Signes moteurs : fasciculations, mouvements involontaires, spasmes musculaires (larynx), tétanie, myopathie (si déficit en vit D).

▶ Signes psychiatriques : anxiété, irritabilité, dépression.

▶ Signes neurologiques centraux : convulsion.

▶ Signes cardiovasculaires : troubles du rythme.

▶ Autres signes : Sécheresse de la peau, dépigmentation, cheveux et angles secs et cassants, cataracte, anomalies dentaires (caries, hypoplasie) [110].

III.8.2 Facteurs de risque d'hypocalcémie

Les nouveau-nés à risque

▶ asphyxie périnatale, détresse vitale, infection sévère

▶ prématurité < 37 SA

▶ RCIU < 2500g

Causes maternelles

▶ diabète (surtout si mauvais équilibre)

▶ carence en vitamine D

▶ traitement par un anticonvulsivant (phénytoïne, phénobarbital) [111].

III.8.3 Bilan Biologique

III.8.3.1 En première intention

Nouveau né

▶ calcium total et ionisé, magnésium, phosphore

▶ ionogramme sanguin, glucose, protides, albumine

▶ PTH, 25(OH) D (D3etD2)

▶ urines sur échantillon : calciurie et créatininurie

Mère

- ▶ Calcium, phosphore, PTH, 25(OH)D (D3etD2) [111].

III.8.3.2 Bilan complémentaire

Nouveau né

- ▶ 1-25(OH) 2 D3, ionogramme urinaire complet
- ▶ radiographie thoracique et des membres [111].

III.8.4 Etiologie des hypocalcémies

La pierre angulaire du diagnostic d'une hypocalcémie est l'estimation de la sécrétion de PTH par la mesure de la concentration sanguine de PTH intacte. En présence d'une hypocalcémie, une sécrétion de PTH basse ou normale témoigne de son caractère inapproprié et permet d'établir le diagnostic d'hypocalcémie d'origine parathyroïdienne [112].

III.8.4.1 Hypocalcémies parathyroïdiennes

Le déficit de sécrétion ou d'action de la PTH entraîne une diminution de l'entrée de calcium dans la circulation, donc l'hypocalcémie, qui peut être très importante, secondaire à la diminution de l'ostéolyse ostéocytaire et de la réabsorption tubulaire du calcium. La phosphorémie est élevée ($> 2\text{mmol/l}$). La diminution de la sécrétion de PTH et l'hyperphosphorémie diminuent la synthèse de 1,25(OH) 2D3, d'où la diminution de l'absorption digestive du calcium et la diminution de la calciurie/24h [113].

III.8.4.2 Déficits en vitamine D

Le déficit peut être dû à un défaut de synthèse endogène, à une carence alimentaire ou à malabsorption. Quelle que soit la cause, la conséquence est une diminution de la quantité de

25-hydrox cholécalciférol disponible pour la synthèse de calcitriol, conduisant à une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate.

Bien que la 1α -hydroxylation du 25-hydrox cholécalciférol soit stimulée par l'hypocalcémie, en présence d'un déficit sévère en vitamine D, le manque de substrat empêche une formation suffisante de calcitriol [114].

III.8.4.3 Insuffisance rénale

Les taux de phosphorémie et PTH sont élevés, le taux de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ est abaissé. La diminution de production rénale de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ entraîne une diminution des entrées de calcium dans le plasma, une résistance osseuse à l'action de la PTH à l'origine en partie de l'hypocalcémie (cf. métabolisme phospho-calcique et insuffisance rénale chronique), et une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium. L'hyperplasie parathyroïdienne secondaire maintient longtemps la calcémie à un taux normal. Il existe une hypocalciurie, l'activité phosphatase alcaline est augmentée, la Phosphatémie est normale ou élevée en fonction du degré de réduction néphrotique.

On rappelle que l'hypercalciurie, dans le cadre d'une tubulopathie ou de la prise abusive de diurétiques, peut entraîner une balance négative de calcium, mais pas d'hypocalcémie du fait de l'augmentation compensatoire de la sécrétion de PTH [115].

III.8.5 Prévention ciblée

- **Chez la mère**
 - ▶ Supplémentation en vit D au dernier trimestre = 80 000 à 100 000 UI
- **Chez les nouveau-nés à risque**
 - ▶ -Alimentation orale précoce

- ▶ -Supplémentation systématique:
- ▶ -UN-ALFA® (0,1µg/goutte) = 1 goutte/kg/12h de J1 à J3 (couvrir le nadir)
- ▶ -Contrôle calcémie à J3 avec le Guthrie uniquement pour les nouveau-nés de mère diabétique insulinée.

- ▶ -A la sortie de maternité : supplémentation en Vitamine D quotidienne jusqu'à 18 mois

- ▶ -Nouveau-né allaité = 1000 à 1200 UI/j

- ▶ -Nouveau-né recevant du lait enrichi en VitD3 = 600 à 800 UI/j [116].

III.8.6 Traitement

Le traitement de l'hypocalcémie dépend de la gravité des symptômes et de la concentration sérique de calcium. Les patients présentant une hypocalcémie légère (calcium ionisé >0,8 mmol/l ou calcémie totale > 2,0 mmol/l) n'ont habituellement pas de symptômes. Ils peuvent être traités adéquatement par une simple augmentation de l'apport calcique alimentaire ou par des suppléments de calcium à raison d'environ 1000 mg/j.

Les patients dont la concentration de calcium total est plus basse que 1,8 mmol/l ou dont la concentration de calcium ionisé est inférieure à 0,7 mmol/l ou encore ceux qui présentent une hypocalcémie symptomatique (tableau 08) et des signes de Trousseau ou de Chvostek doivent recevoir rapidement des suppléments calciques par voie parentérale [117].

Tableau 08 : Traitement de l'hypocalcémie symptomatique [118]

Traitement de l'hypocalcémie symptomatique :

- ⓐ Bolus de gluconate de calcium par voie intraveineuse de 10 cc à 20 cc en de 10 à 15 minutes (1 à 2 ampoules de gluconate de calcium à 10 %).
- ⓐ Perfusion de 10 ampoules de gluconate de calcium dans 1 litre de solution de dextrose à 5 % ou de soluté physiologique à raison de 50 cc/h.
- ⓐ Ajustement de la perfusion en fonction de la calcémie toutes les 2 heures.
- ⓐ Correction cruciale de l'hypomagnésémie.
- ⓐ Début d'un traitement par voie orale.
 - Calcium : de 1000 mg/j à 2500 mg/j.
 - Vitamine D : calcitriol (Rocaltrol®) de 0,5 µg/j 1 µg/j.

Le traitement des hypocalcémies chroniques nécessite des suppléments oraux de calcium et le plus souvent de vitamine D pour augmenter l'absorption intestinale du calcium. Habituellement, le traitement consiste à donner des doses de 1000 mg/j à 2500 mg/j de calcium à prendre entre les repas pour en faciliter l'absorption intestinale [117].

En cas d'hypovitaminose D, un supplément est nécessaire. La quantité donnée varie beaucoup d'un patient à l'autre, et le dosage adéquat doit être déterminé par essais et erreurs. Cependant, d'une façon générale, les patients souffrant d'une hypoparathyroïdies ont besoin d'une dose plus importante que ceux présentant un déficit en vitamine D. Le plus souvent, le calcitriol, la forme active de la vitamine D, est préférée à ses précurseurs. Une dose de 0,5 µg/j à 1 µg/j est habituellement suffisante. Sinon, la prise de vitamine D à raison de 50 000 U/j ou de calcidiol (25-hydroxyvitamine D) à raison de 50 µg/j peut se révéler efficace [117].

III.8.7 Traitement de L'hypocalcémie du nouveau-né

Dans tous les cas, la supplémentation vitaminique doit être poursuivie, et le lait maternel privilégié, ou un lait artificiel adapté [116].

- **Calcémie entre 1,8 et 2mmol/l (70-80 mg/l)**

Supplémentation calcique par voie orale. Gluconate de Ca 10 % (9 mg/ml, injectable): 4 ml/Kg/j en 6-7 prises (par repas). Contrôle de la calcémie 24 heures plus tard. Selon les protocoles, on peut ou non donner 5 à 10 gouttes de Un alfa deux fois par jour pendant 48 heures [116].

- **Calcémie entre 1,6 et 1,8 mmol/l (65-70 mg/l)**

Supplémentation calcique par voie orale. Gluconate de Ca 4 à 8 ml/kg/j en 6-7 fois. 5 à 10 gouttes de Un alfa deux fois par jour pendant 48 heures. Contrôle de la calcémie entre 12 et 24 heures après [116].

- **Calcémie < 1,6 mmol/l (< 65 mg/l)**

Poursuivre apport calcique, Un alfa. Perfusion Calcium en continu avec monitoring cardio-vasculaire. Gluconate de Calcium 10% (9 mg/ml): 60 à 80 mg/kg. Dilution à 1:10 avec SG 5% ou 10% en IV continue sur 12 heures. Vérification régulière de la voie veineuse (risque de nécrose si extravasation) et attention aux incompatibilités (Ceftriaxome). Contrôle de la calcémie 12 heures plus tard [116].

III.9 Supplémentation calcique, vitamine D et martial

III.9.1 Estimation des besoins calcique et de vitamine D

La grossesse augmente les besoins de la femme, surtout au troisième trimestre. Les besoins accrus sont justifiés par le transfert vers le fœtus qui doit accomplir la formation de

son squelette. Le passage transplacentaire du calcium est sous la dépendance de la parathormone maternelle qui augmente en même temps l'activité d'hydroxylation rénale de la vitamine D. Durant la première partie de la grossesse, cet excès relatif de vitamine D active permet à la mère d'augmenter son capital calcique. En deuxième partie de la grossesse, le processus prédominant sera le transfert calcique vers le fœtus. Les recommandations concernent l'apport calcique au cours de la grossesse varient entre (750 et 1200 mg/j) de calcium élément [119].

Il existe une relation inverse entre le statut vitaminique maternel et la survenue d'hypocalcémie néonatale, et dans les carences les plus sévères, le rachitisme carenciel chez le nouveau-né et d'ostéomalacie chez la mère. La nécessité d'assurer un statut en vitamine D satisfaisant chez la femme enceinte est bien établie [120].

Le comité FAO/OMS estime qu'avec l'augmentation des besoins de calcium pendant la grossesse, il est souhaitable de prévoir un apport suffisant de vitamine D pour que l'absorption et l'utilisation du calcium ne risquent pas d'être perturbées. Dans les régions où les femmes, pour des raisons de tradition, de religion ou de climat, sont insuffisamment exposées à la lumière du soleil, il convient d'envisager un apport spécial de vitamine D soit dans l'alimentation, soit sous la forme d'un médicament.

III.9.2 Estimation des besoins martiaux

Au cours de la grossesse, aussi les besoins en fer sont encore plus élevés. Le transfert au fœtus représente 290 mg, le contenu du placenta 25mg, l'expansion de la masse érythrocytaire 500 mg, au total sont de l'ordre de 1000 mg [121].

Ces besoins particulièrement concentrés sur les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres sont en partie couverts grâce à une augmentation de l'absorption intestinale du fer non héminique qui atteint, en fin de grossesse, des valeurs de 5 à 9 fois celles observées chez la femme non enceinte [122],[123]

Il existe une association entre anémie ferriprive maternelle en début de grossesse et le risque de prématurité, de petit poids de naissance et de mortalité prénatale [124].

III.9.3 Effet d'une supplémentation

La supplémentation en calcium semble prometteuse comme une intervention de grande envergure de santé publique pour prévenir la pré-éclampsie parmi les populations à haut risque ou ayant un déficit en calcium. Dans les pays en développement, les femmes enceintes ne consomment pas suffisamment de calcium. Selon une revue systématique de l'OMS (1991-2004) sur l'apport alimentaire en calcium chez les femmes enceintes, l'apport en calcium en Afrique et en Asie se situait entre 200 à 500 mg/jour [125].

Selon les résultats d'un essai randomisé et contrôlé de l'OMS, les femmes enceintes ayant un faible apport en calcium, qui ont pris une supplémentation quotidienne de calcium, avaient un taux significativement plus faible d'hypertension gestationnelle sévère et d'éclampsie [126].

Plus récemment, une revue Cochrane en 2010 a examiné l'effet de la supplémentation calcique pendant la grossesse sur les troubles hypertensifs de la grossesse et leurs conséquences sur la mère et l'enfant. Il y avait 13 études de bonne qualité. Les critères de sélection de la plupart de ces études ont identifié les femmes enceintes qui étaient à faible risque pour la pré-éclampsie et qui avaient un régime alimentaire pauvre en calcium. Les

principales conclusions étaient que la supplémentation calcique semble réduire de moitié environ le risque de PE et celui d'accouchement prématuré [127].

Plus précisément, la supplémentation en calcium réduisent le risque moyen de TA élevée et de PE avec le plus d'effet chez les femmes à haut risque et chez celles qui ont un apport de base de calcium faible [127].

La supplémentation directe en fer chez les femmes enceintes est très largement utilisée dans la majeure partie des pays à revenu faible et intermédiaire dans le cadre du suivi prénatal systématique afin de prévenir et de traiter la carence en fer et l'anémie gestationnelles. L'administration de suppléments de vitamines et minéraux durant la grossesse est préconisée suivant le principe selon lequel les femmes enceintes qui souffrent de carence en fer sont également susceptibles de présenter d'autres carences en micronutriments, ces différents facteurs pouvant avoir des conséquences sur la santé des mères et de leurs nouveau-nés [128].

La supplémentation calcique, vitaminique et martiale pour la mère a été reconnue d'avoir un effet suffisamment important sur le pronostic maternel et néonatal, pour la considérer comme une intervention de santé publique [129].



MATERIELS

ET

METHODES



IV. Matériels et méthodes

IV.1 Matériels

IV.1.1 Recrutement des sujets

L'enquête épidémiologique est une étude prospective, et de caractère descriptif a porté sur le suivi de femmes enceintes vivant dans la ville de Sidi Bel Abbas durant la période 2014-2015.

Mille participantes volontaires algériennes, âgés entre 17 et 50 *ans* ont formulé leur consentement éclairé pour participer à une étude globale sur l'hypocalcémie et la déficience en vitamine D menée au sein de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) en gynéco obstétrique de Sidi Bel-Abbes. Toutes les femmes enceintes ont été recrutées au dernier trimestre de la grossesse (37-42 SA). Seuls *cent femmes (n=100)* parmi eux disposaient du dosage de la vitamine D et forment ainsi la cohorte qui sera analysée dans le cadre du présent travail.

Le recrutement a eu lieu au niveau de la maternité de SBA sur deux périodes (janvier-Mai 2014/Février 2015). Les volontaires ont répondu à un questionnaire et comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques, les thérapies utilisées, les habitudes alimentaires (consommation des produits laitiers) et les modalités d'exposition au soleil ainsi que d'autres informations.

Notre étude se subdivise en 2 parties:

A. Une étude épidémiologique menée sur 900 couples mère/nouveau-né à travers laquelle nous avons déterminé la prévalence de l'hypocalcémie chez les couples mère-nouveau-nés et nous avons cherché les facteurs de risques. Les échantillons ont été constitués de manière aléatoire à partir des femmes enceintes qui s'étaient présentées pour l'accouchement au niveau de la maternité de Sidi Bel Abbas. Les femmes recrutées pour l'étude sont celles qui ont accepté d'en faire partie. L'étude a été menée durant la période janvier-mai 2014.

B. Une deuxième étude prospective, descriptive et analytique, a été menée auprès des femmes venues pour accoucher dans l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) en gynéco

obstétrique de sidi bel Abbes et nous a permis de déterminer le statut en vitamine D chez 100 couples mère/nouveau-nés. L'étude a été effectuée pendant le mois de février 2015.

IV.1.2 Critères d'inclusion et examens

La première étude a été réalisée sur un échantillon aléatoire à partir duquel nous avons déterminé la prévalence de l'hypocalcémie et la probable association avec d'autres pathologies. Les analyses biologiques ont été réalisées au niveau du laboratoire de biochimie de la maternité et les paramètres déterminés sont la calcémie et la glycémie.

Dans la deuxième étude sont incluses toutes les volontaires ayant répondu aux critères suivants:

Absence de pathologies (maladies thyroïdiennes et parathyroïdiennes, hépatopathies chroniques, atteintes rénales, myélome multiple, rhumatismes inflammatoires chroniques, pathologies intestinales chroniques type Crohn et RCH) et/ou de médicaments (calcium, vitamine D, biphosphonate, corticoïdes, substitution hormonale, héparine, thyroxine, anticonvulsivants) interférant avec le métabolisme osseux et/ou le dosage de la vitamineD.

A l'issu de ce questionnaire sélectif, les participantes retenues avaient bénéficié de prélèvements de sang en vue d'analyse biologiques au laboratoire privé d'analyse médicale CHAFIKA ALLAL.

Le bilan biochimique sanguin réalisé ultérieurement inclue le dosage des paramètres suivants : 25-hydroxyvitamine D3 (25OHD3), parathormone (PTH), calcium (Ca^{2+}), phosphatase alcaline (PAL) et l'albumine.

IV.1.3 Prélèvements sanguins

Ils ont été effectués à jeun par ponction veineuse, le matin entre 7h et 9h, dans des tubes sans anticoagulant (tubes secs), des tubes héparinés, des tubes à Ethylène Diamine Tétracétique (EDTA). Les échantillons sanguins ainsi prélevés, ont été rapidement acheminés au

laboratoire et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours/min. Cette exigence de transfert et de centrifugation immédiats est requise étant donné la vulnérabilité et la fragilité de certains paramètres notamment la PTH.

- Pour la première étude, les prélèvements sanguins étaient effectués pour dosage de la calcémie à l'accouchement (pour la mère) et entre J1 et J7 chez le nouveau-né uniquement.
- Pour la deuxième étude, les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude pour les femmes enceintes et le sang artériel du cordon ombilical (Figure 09, 10). Les prélèvements à la naissance ont été réalisés sur le sang artériel du cordon ombilical afin d'évaluer au mieux le statut de la vitamine D du nouveau-né. Le sang veineux apporte en effet, les éléments nutritifs et autres en provenance de l'organisme maternel. Dans la littérature médicale, les valeurs normales des dosages biologiques effectués sur le cordon sont disponibles.



Figure 09: Prélèvement du sang au niveau des veines du pli du coude



Figure 10: Prélèvement du sang à partir du cordon ombilical

IV.2 Méthodes

IV.2.1 Le questionnaire

Le questionnaire (fiche d'inclusion) comporte les données suivantes:

- L'âge ;
- Les données socioéconomiques (niveau d'éducation, profession de la mère, profession du mari)
- L'âge gestationnel, le type d'accouchement,
- Le poids du nouveau-né.
- Antécédents pathologiques et traitements (au long cours);
- Consommation des produits laitiers ;
- Nombre de parité,
- Nombre de gestité
- habitudes vestimentaires (Pour évaluer l'exposition au soleil)

- Le type de protection (écran, voile).

IV.2.2 Analyses biochimiques

Comme cela a été précisé, les participantes incluses dans notre étude ont bénéficié d'un dosage sérique des paramètres biochimiques suivants : **25(OH) D3**; PTH; Calcium; ALP ; albumin et la glycémie.

Les noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés dans ce travail sont répertoriés dans le **tableau 09**.

Tableau 9 : Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.

Analyse biochimique	Principe analytique	Nom de la trousse	Automate	fabriquant
25 OH D3	Electro-chimiluminescence ECLIA	Elecsys® 25OHD3	COBAS E 601	Roche Diagnostics
Albumine	(Test colorimétrique)	Elecsys	COBAS C 311	Roche Diagnostics
PTH	Electro-chimiluminescence (Méthode Sandwich)	Elecsys® PTH Intacte	ELECSYS 2010®	Roche Diagnostics
Calcium	Test colorimétrique	Elecsys® CA	COBAS C 311	Roche Diagnostics
Glycémie	Technique à l'hexokinase - Cobas – Roche (photométrie)	Elecsys® CA	COBAS C	Roche Diagnostics
PAL®	Méthode enzymatique	Elecsys® PAL	COBAS C 311	Roche/Hitachi Diagnostics

IV.2.2.1 Dosage de la 25(OH) D3: [129,130]

La détermination du statut vitaminique D est basée sur le dosage de la 25 (OH) D₃, réalisé sur Analyseur COBAS E 601 (Roche Diagnostics) (figure 12). Le test utilisé, Elecsys[®] vitamine D₃, est un test immunologique par électro- chimiluminescence (technique *ECLIA*) utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre la vitamine D₃ (Tableau 10), (Figure 11).

Tableau 10 : Carte d'identité du test Roche [131]

Elecsys[®] 25-OH vitamin D₃	
Technique	Electro-chimiluminescence
Principe	Compétition
Anticorps utilisé	Anticorps polyclonal anti 25OHD ₃
Performance	Complètement automatisé (pas de prétraitement nécessaire)
Préparation des	Prêts à l'emploi
Conditionnement	100 déterminations
Temps d'analyse	27 minutes
Echantillon	Sérum/plasma
Volume échantillon	35 µl
Domaine de mesure	3-75 ng/ml ou 7.50-175nmol/l
Précision (CV)	min 1.7 % à 67 ng/ml; max 7.8% à 6.76ng/ml
Standardisation	LC-MS-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem)
Stabilité	2 semaines à bord 8 semaines avec stockage alterné au frigo



Figure 11: Auto-analyseur Cobas e 601 de la société Roche diagnostic

Principe du dosage

C'est un dosage immunologique par compétition (figure 12) :

◆◆1^{ère} incubation : Dans une prise d'essai (35µl), la 25(OH) D3 de l'échantillon entre en compétition avec la vitamine D biotinylée présente dans le complexe contenant biotine R vitamine D / anticorps monoclonal anti- 25-OH vitamine D3 spécifique marqué au ruthénium. La quantité restante de ce complexe dépend de la concentration en vitamine D3 de l'échantillon.

◆2^{ème} incubation : Des microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

◆ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

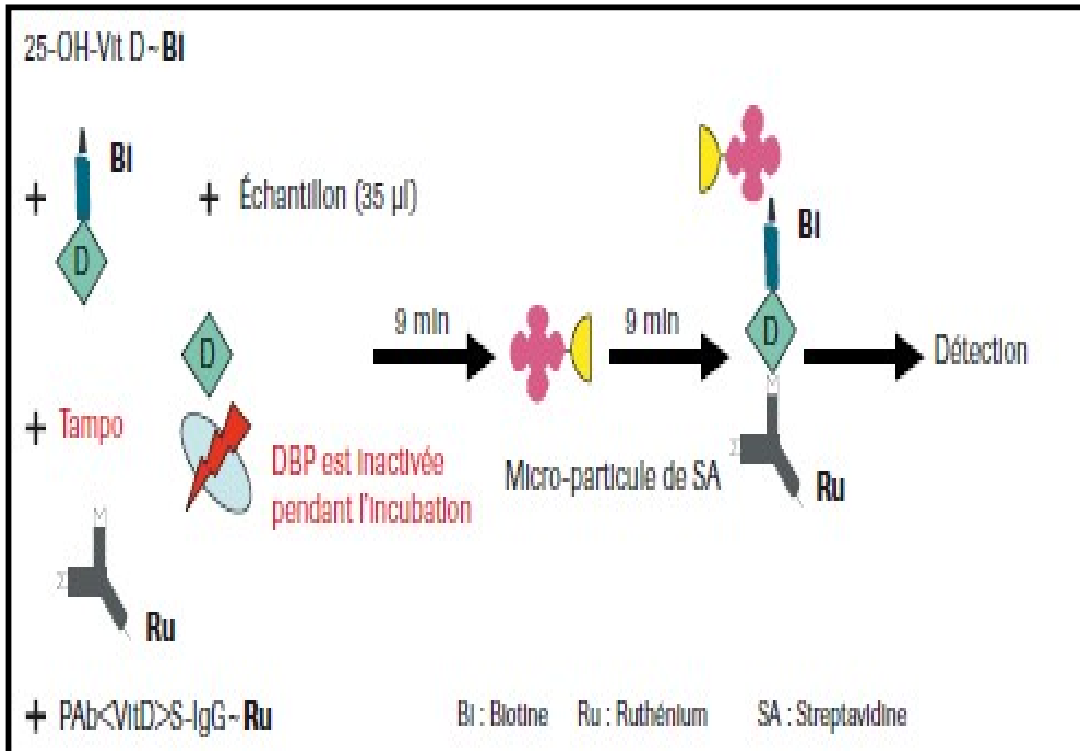
◆ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif. ***Limites d'utilisation et interférences***

Les échantillons présentant des signes visibles d'hémolyse peuvent interférer, les concentrations d'hémoglobine > 2g/dl (>0,124mmol/l) peuvent conduire à l'obtention de résultats augmentés.

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine <1129 µmol/l ou <66 mg/dl), la lipémie (intra lipidémie <400mg/dl) et la biotine (<287 nmol/l ou <70ng/ml).

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti streptavidine ou anti- ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé



approprié.

Figure 12: Principe du test Elecsys® Vitamine D3 de Roche Diagnostic [131]

Limites et intervalles de mesures

Ces intervalles de 3 à 70 ng/ml ou 7.50 à 175 nmol/l sont définis par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence.

Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : <3 ng/ml (<7.50 nmol/l), et les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : >70ng/ml (>175 nmol/l).

Valeurs de références

Les valeurs souhaitables en vitamine D se situent entre **30 et 60 ng/mL**.

Une hypovitaminose D se définit par un taux de 25OHD < 30 ng /ml.

Est considérée comme insuffisance, des taux de 25OHD situés entre 20 et 30 ng/ml (50 à 75 nmol/l), comme carence (ou déficit) des taux allant de 12 à 20 ng/ml (25 à 50 nmol/l), et comme carence sévère (ou déficit sévère) des taux < 12 ng/ml (<25 nmol/l). [132, 133, 134]

IV.2.2.2 Dosage de la PTH [135]

Principe du dosage

Réalisé sur l'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics (figure 13), par électro-chimiluminescence « **ECLIA** ». Ce test fait appel à la méthode « sandwich ». L'Ac monoclonal anti-PTH biotinylé réagit avec la région N- terminale (1-37) alors que l'anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium reconnaît le fragment C-terminal (38-84). Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42.

Limites du test

Le dosage de la PTH est sujet à de nombreux facteurs de variabilité, pré analytiques, mais surtout biologiques car sa synthèse est pulsatile, suit un rythme circadien, dépend de l'âge, du sexe et de facteurs génétiques. En outre, la PTH circulante se compose d'un ensemble hétérogène de molécules pourvues d'une activité biologique partielle. [136]

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration. Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Les risques d'interactions immunologiques entre les composants du réactif et les constituants de certains sérums sont rares et sont minimisés par l'utilisation d'additifs appropriés. Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyse de chaque échantillon.

Les résultats sont exprimés au choix en pg/mL ou en pmol/L.

Facteurs de conversion: $\text{pg/mL} \times 0.106 = \text{pmol/L}$; $\text{pmol/L} \times 9.43 = \text{pg/mL}$

Valeurs de référence

Elles sont comprises entre **15 et 65pg/ml (1.6-6.9 pmol/L)**.



Figure 13: L'auto-analyseur Elecsys 2100 de la société Roche Diagnostics

IV.2.2.3 Dosage du calcium [136]

Domaine d'utilisation

C'est un test *in vitro* utilisé pour la détermination quantitative du calcium dans les échantillons de sérum, de plasma et d'urine humains sur les systèmes Roche/Hitachi **cobas c 311**.

Principe

Les ions calcium réagissent avec le 5-nitro-5'-méthyl-BAPTA (NM-BAPTA) en milieu alcalin pour former un complexe. Dans un second temps, ce complexe réagit en présence d'EDTA.

A pH alcalin:

$\text{Ca}^2 + \text{NM-BAPTA} \rightarrow \text{Complexe calcium-NM-BAPTA}$

$\text{Complexe calcium-NM-BAPTA} + \text{EDTA} \rightarrow \text{NM-BAPTA} + \text{complexe calcium EDTA}$

L'intensité de la coloration du complexe développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium et mesurée par photométrie (Longueur d'ondes 376/340 nm).

Réactifs - composition et concentrations

R1 CAPSO: a 557 mmol/L; NM-BAPTA: 2 mmol/L, pH 10.0; agent tensioactif non réactif; stabilisateur

R2 EDTA: 7.5 mmol/L, pH 7.3; agent tensioactif non réactif; conservateur

a) acide cyclohexylamino-3 hydroxy-2 propanesulfonique-1

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum: utiliser de préférence des échantillons de sérum fraîchement prélevés à jeun.

Plasma: Plasma recueilli sur héparinate de lithium.

Le sérum et le plasma doivent être séparés rapidement des cellules après le prélèvement. Un contact prolongé avec le caillot peut causer une diminution des taux de calcium. Les sérums de patients traités par de l'EDTA (traitement de l'hypercalcémie) ne conviennent pas pour le dosage dans la mesure où l'EDTA chélate le calcium, ce qui le rend non disponible pour la réaction avec le NM-BAPTA. Une Co précipitation du calcium avec la fibrine (en cas d'utilisation de plasma hépariné), les lipides ou une protéine dénaturée lors de la conservation ou la congélation a été rapportée.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test: les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du

sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (Systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Calcul des résultats

Les systèmes Roche/Hitachi **cobas c** calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

Facteurs de conversion: $\text{mmol/L} \times 4.01 = \text{mg/dL}$

En cas d'analyses d'urines de 24 h, le résultat obtenu doit encore être multiplié par le volume des urines de 24 h (pour avoir la concentration en mg/24 h ou mmol/24 h).

Limites et intervalles

Domaine de mesure Sérum/plasma

0.20-5.0 mmol/L (0.8-20.1 mg/dL)

IV.2.2.4 Dosage de la phosphatase alcaline (ALP) [135]

Domaine d'utilisation

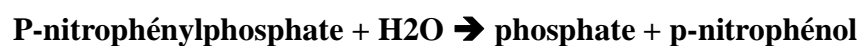
Test in vitro pour la détermination quantitative de la phosphatase alcaline dans le sérum et le plasma humains sur les systèmes (Roche/Hitachi **cobas c 311**).

Principe

Test colorimétrique selon une méthode standardisée.

En présence d'ions magnésium et zinc, le p-nitrophénylphosphate est scindé par les phosphatases alcalines en phosphate et p-nitrophénol.

ALP



La quantité de p-nitrophénol libéré est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

Réactifs - composition et concentrations :

R1 :

amino-2 méthyl-2 propanol(-1) 1.724 mol/L, pH 10.44 (30 °C);

Acétate de magnésium: 3.83 mmol/L; sulfate de zinc: 0.766 mmol/L;

acide N-(hydroxy-2 éthyl)-éthylènediaminetriacétique: 3.83 mmol/L

R2 :

p-nitrophénylphosphate: 132.8 mmol/L, pH 8.50 (25 °C);

Conservateurs

R1 est en position B et R2 en position C.

Prélèvement et la préparation des échantillons :

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum

Plasma: Plasma recueilli sur héparinate de lithium.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test: les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Stabilité:

Premiers jours entre 15 et 25 °C

7 jours entre 2 et 8 °C

2 mois entre -15 et -25 °C

Les systèmes Roche/Hitachi **cobas c** calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

Facteur de conversion: U/L x 0.0167 = µkat/L

Limites et intervalles

Domaine de mesure

5-1200 U/L (0.084-20.0 µkat/L)

Déterminer les échantillons ayant des activités plus élevées via la fonction Réanalyse. La dilution des échantillons déterminés par la fonction réanalyse est de 1/5. Les résultats des échantillons dilués pour la réanalyse sont automatiquement multipliés par le facteur 5.

Valeurs de référence :

(Mesure à 37 °C)

Adultes

Hommes	40-130 U/L	(0.67-2.17 µkat/L)
--------	------------	--------------------

Femmes	35-105 U/L	(0.58-1.75 µkat/L)
--------	------------	--------------------

Enfants

1 jour	< 250 U/L	(< 4.17 µkat/L)
--------	-----------	-----------------

De 2 à 5 jours	< 231 U/L	(< 3.84 µkat/L)
----------------	-----------	-----------------

IV.2.2.5 Glycémie [135].

Le dosage de la glycémie est effectué à l'aide d'une technique photométrique ; une technique de référence à l'hexokinase- Cobas – Roche.

Principe de la technique : Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase.

Le glucose-6-phosphate est oxydé en gluconate-6-phosphate par la glucose-6-phosphate-déshydrogénase en présence de NADP. Les autres hydrates de carbone ne sont pas oxydés. La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose et mesurée par photométrie.

Intervalles de référence biologique :

De 0 à 1 Jour: 0,4 à 0,6 g/L

De 1 à 4 Jours: 0,5 à 0,8 g/L

De 4 à 365 Jours: 0,6 à 1 g/L

De 15 à 60 Ans: 0,74 à 1,06 g/L

IV.3 Analyse statistique

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007, SPSS (20) et STATVIEW (1998) pour Windows.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, et en moyenne \pm écart type pour les variables quantitatives.

Les comparaisons ont été faites en utilisant le test khi 2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test-T de Student ou l'ANOVA pour les variables quantitatives, en fonction des conditions d'application de chaque test.

Le coefficient de Pearson a été utilisé pour évaluer la corrélation entre l'hypocalcémie et les différentes variables. Ainsi, entre la 25OHD₃ et les paramètres cliniques et biochimiques.

Une analyse par régression linéaire simple et par régression logistique a été effectuée pour déterminer parmi les variables étudiées, celles liées aux variations du taux de 25OHD₃.

Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur $p < 0,05$.



RESULTATS



V.1 Résultats de la première étude

V.1.1 Répartition et description des sujets

Plus de 70 % des mères ont un âge compris entre 21 et 35 ans, 16% ont un âge compris entre 36 et 50 ans, et le reste soit 11% ont un âge entre 17 et 20 ans. Les mères présentant un accouchement normal représentent 60,8% tandis que 35,11% ont une césarienne. Les nouveau-nés arrivés terme représentent 79% avec 20% de prématurés et 1% de macrosomes. Aussi, les femmes multipares représentent 67% et celles primipares 33%. Le Sexe ratio est de $453/447=1,03$ en faveur du sexe masculin. Les résultats montrent que 24% des femmes enceintes ne souffrent d'aucune pathologie, 38% présentent une hypertension (gravidique et chronique), 26% présentent un diabète gestationnel et 7% sont anémiques (Figure 14).

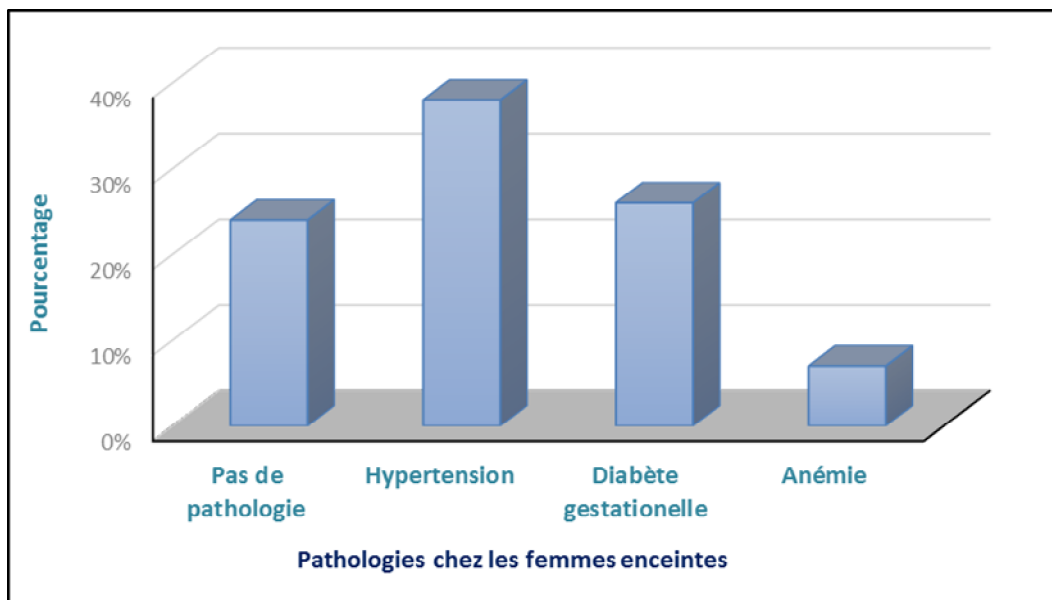


Figure 14 : distribution de notre population en fonction de différentes pathologies

V.1.2 Prévalence de l'hypocalcémie chez les mères

La prévalence de l'hypocalcémie maternelle est de 70.55%. (Figure 15)

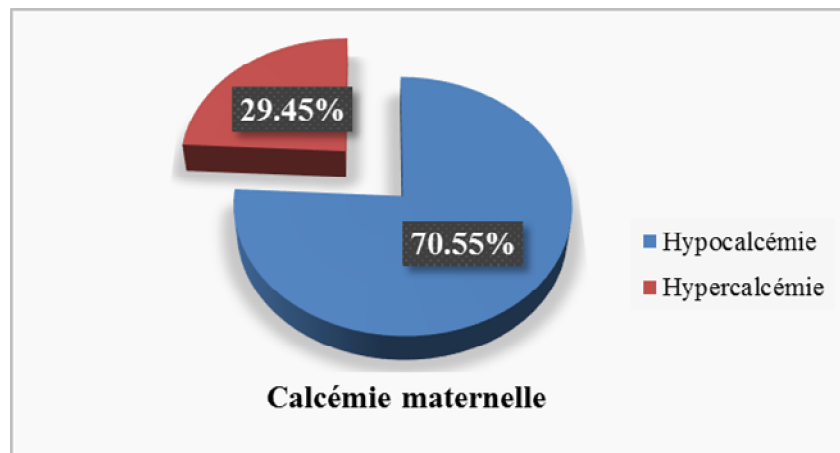


Figure 15: Prévalence de l'hypocalcémie chez les mères

V.1.3 Répartition en fonction du poids du nouveau-né

Nos résultats révèlent que 33% des nouveau-nés ont un poids de naissance inférieur à 2500 g et 67% entre 2500g et 4000 g (Figure 16).

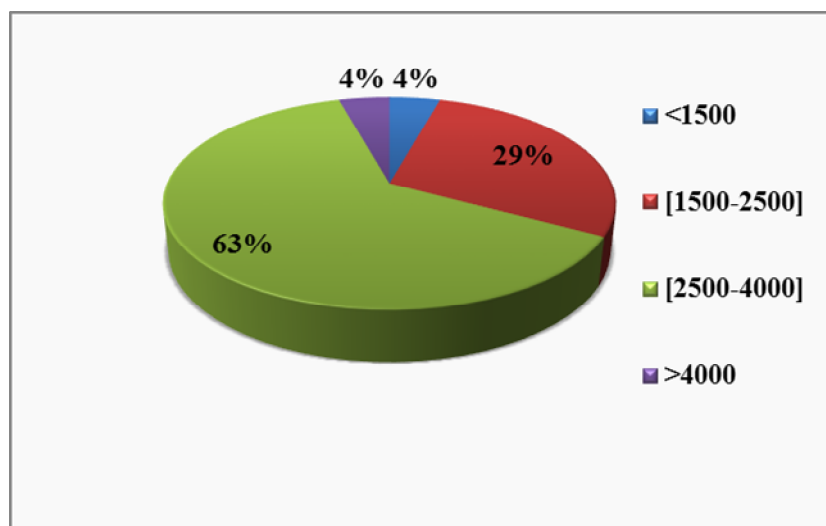


Figure 16: distribution du poids du de nouveau-né

V.1.4 Prévalence de l'hypocalcémie chez les nouveau-nés

La prévalence de l'hypocalcémie chez les nouveau-nés est de 44,22% (Figure17).

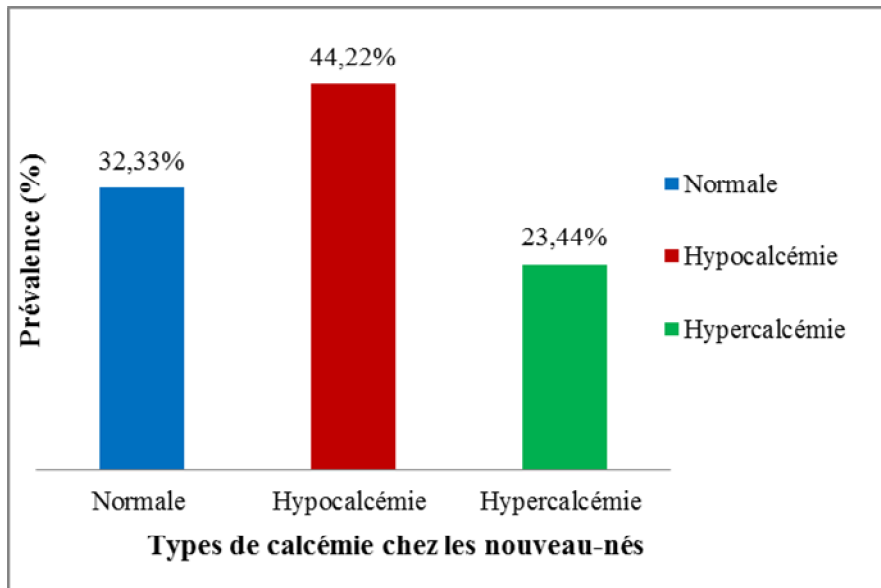


Figure 17: Prévalence de l’hypocalcémie chez les nouveau-nés

V.1.5 Distribution en fonction de type d’accouchement

D’après notre étude, l’hypocalcémie est observée chez 55,9% des nouveau-nés par césarienne (Figure 18). (Autres : Hypercalcémie + normocalcémie).

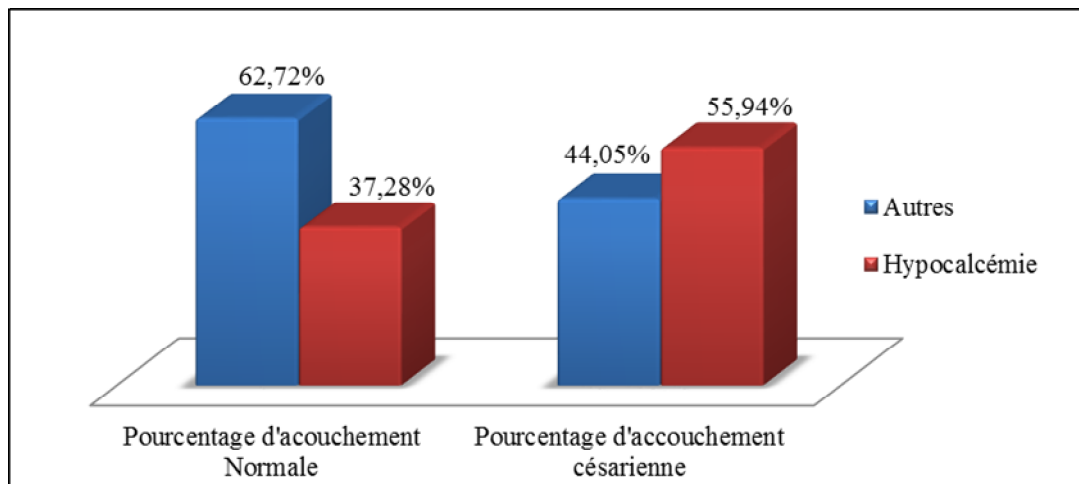


Figure 18: Types d’accouchements

V.1.6 Relation entre calcium et poids de naissance

La prévalence de l'hypocalcémie est de 53,71% chez les nouveau-nés qui ont un poids inférieur à 2500 g et de 41,9% chez ceux ayant un poids entre 2500 et 4000g (Figure 19). Autres : Hypercalcémie + normocalcémie.

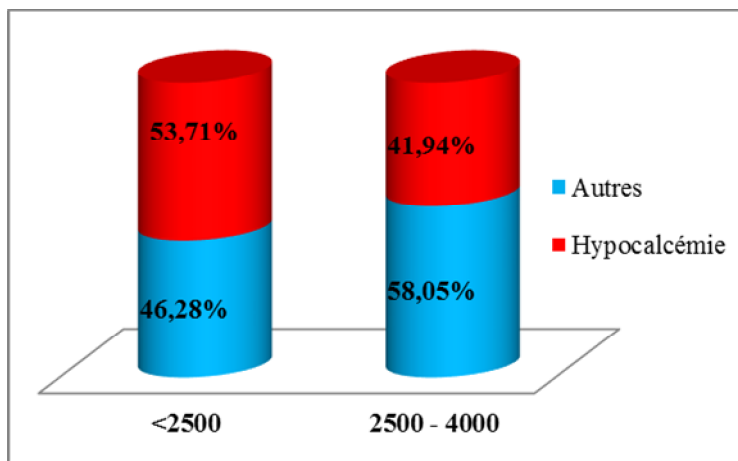


Figure 19: Relation entre le calcium et le poids de naissance

V.1.7 Distribution de l'hypocalcémie en fonction de l'âge des nouveau-nés

Les nouveau-nés hospitalisés pendant les 3 premiers jours avec une hypocalcémie représentent 46,07% (Figure 20). (Autres : Hypercalcémie + normocalcémie).

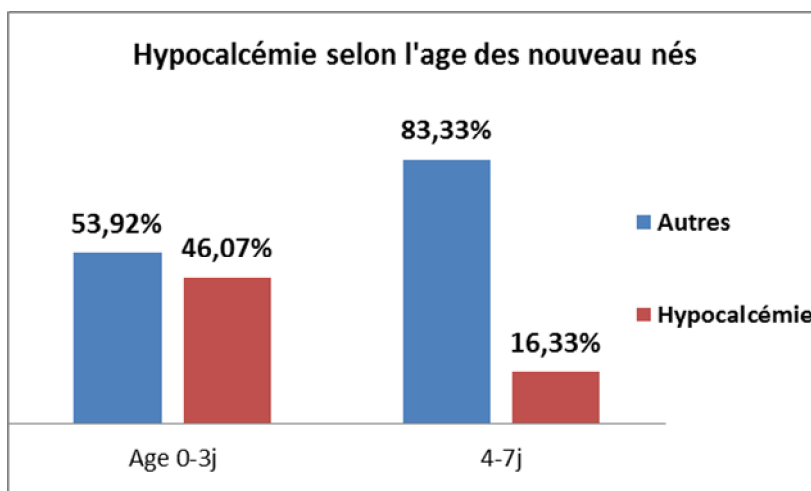


Figure 20: l'hypocalcémie selon l'âge des nouveau-nés.

V.1.8 Hypocalcémie et Prématuration

Notre étude montre que 79,09% nouveau-nés prématurés ont une hypocalcémie et le reste soit (20,90%) ont une calcémie normale ou hypercalcémie (Figure 21).

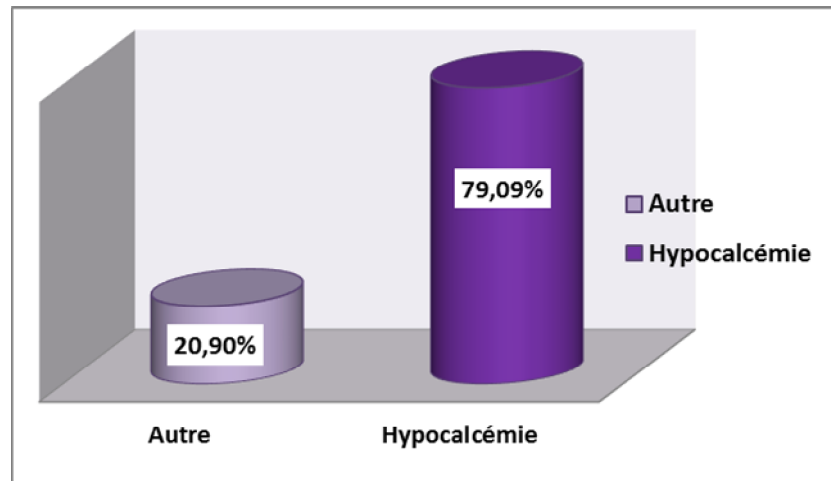


Figure 21: Hypocalcémie selon la prématurité

La distribution de l'hypocalcémie en fonction des caractéristiques du nouveau-né est illustrée par le [tableau 11](#).

Le pourcentage de l'hypocalcémie dans le groupe de faible poids de naissance (<2500g) est de 53,71% tandis que dans le groupe de poids de naissance de 2500 à 4000 g il est de 41,94% ($p < 0,05$). La prévalence de l'hypocalcémie est plus élevée chez les prématuré (79,09%) par rapport au groupe contrôle (20,90%), ($P < 0,001$).

Dans notre étude, le taux d'accouchement par césarienne, des nouveau-nés, présentant une hypocalcémie, est largement prédominant (55,94%) alors que celui par voie basse est légèrement diminué (37,28%). Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,05$).

Variable	Hypocalcémie	Calcémie normale (groupe contrôle)	Valeur de P
	n (%)	n (%)	
Poids du nouveau-né			
<2500g (n=297)	53.71%	46.28%	< 0,05 S
2500-4000g (n=603)	41.94%	58.05%	
Age (jours)	46.07%	53.92%	< 0,05 S
0-3 jours 4-7 jours	16.33%	83.33%	
Prématurité	79.09%	20.90%	< 0.001 S
Mode d'accouchement			0, 05 S
Voie basse			
Césarienne	37.28%	62.72%	
	55.94%	44.05%	

V.1.9 corrélations entre les différents paramètres

Nos résultats montrent que les mères hypocalcémiques donnent naissance à des nouveau-nés hypocalcémiques. Cette association est démontrée par un coefficient de corrélation $R = 0,34$

(Figure 22)

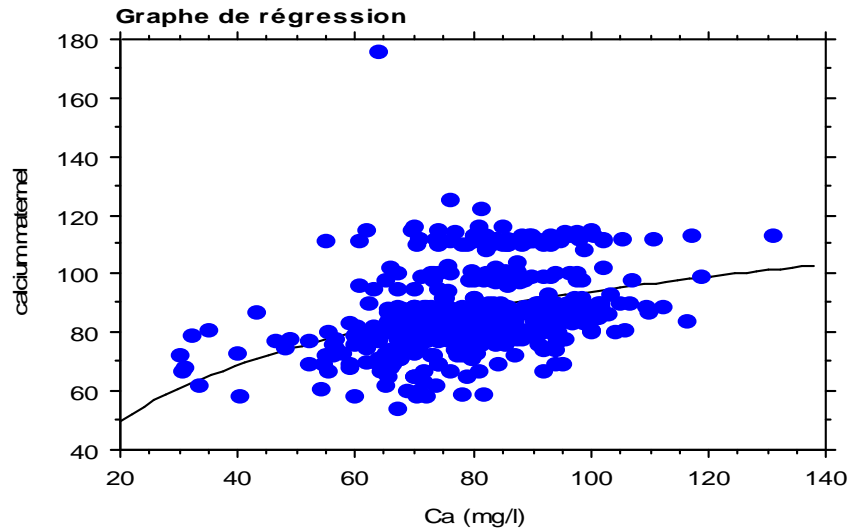


Figure 22 : corrélation entre le Calcium maternel et Calcium du nouveau-né

Les résultats obtenus montrent aussi qu'il y a une faible corrélation entre le calcium du nouveau-né et son poids. Cette association est démontrée par un coefficient de corrélation $R=0,10$ (Figure 23).

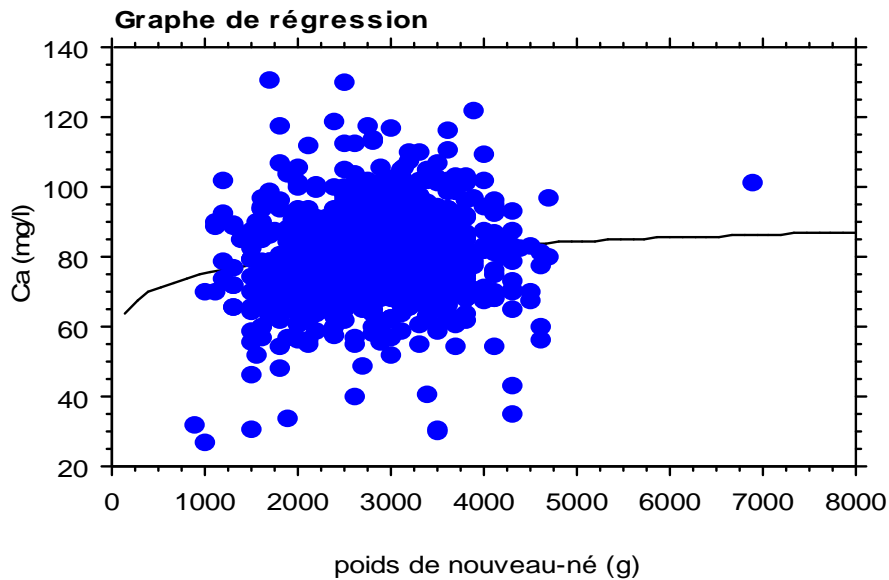


Figure 23 : corrélation entre le Calcium du nouveau-né et son poids

Il n'y a aucune corrélation entre le calcium maternel et le poids du nouveau-né. En revanche les mères hypocalcémiques ne donnent pas toujours des nouveau-nés à faible poids. Cette association est démontrée par coefficient de corrélation de ($R = -0,067$). (Figure 24).

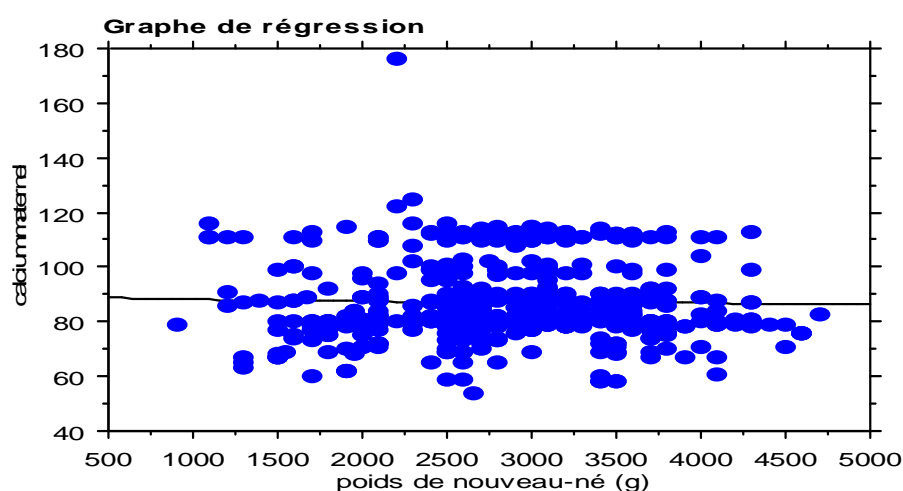


Figure 24 : corrélation entre le Calcium maternel et le poids du nouveau-né

V.2 Résultats de la deuxième étude

V.2.1 Caractéristiques anthropométriques

Les caractéristiques anthropométriques de la population étudiée figurent dans le [tableau](#)

12.

Tableau I2 : Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée (les couples mère-nouveau-nés)

	Population d'étude (n=100)	Minimum	Maximum
Age (ans)	29.80±5.65	18	42
Poids(Kg)	63.96 ±10.38	50	95
Taille (cm)	160.76±7.01	150	190
Age gestationnel	39.2±1.45	36	42
Hauteur utérine (cm)	32.14 ±2.13	29	40
Poids du nouveau-né (g)	3434 ±437.81	2400	4600

V.2.1.1 En fonction de l'âge

L'âge moyen des femmes enceintes est de 29.80 ± 5.65 ans. Notre étude note une prédominance de la tranche d'âge 21-35 ans (82%) (Figure 25).

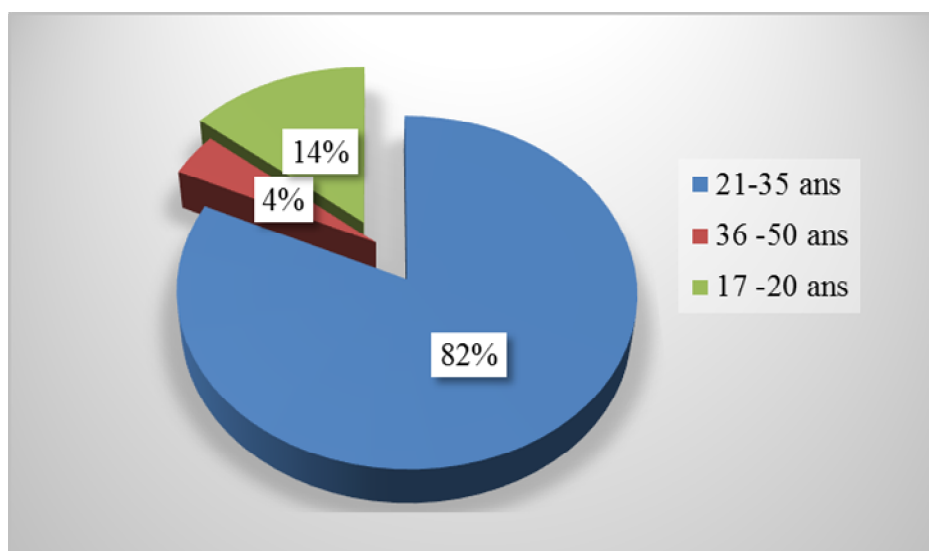


Figure 25: Répartition de la population étudiée selon l'âge

V.2.1.2 En fonction de nombre de grossesse

Parmi les 100 femmes enceintes examinées : 32 femmes soit 32% sont primigeste, alors que 68 femmes soit 68% sont multipares (Figure 26).

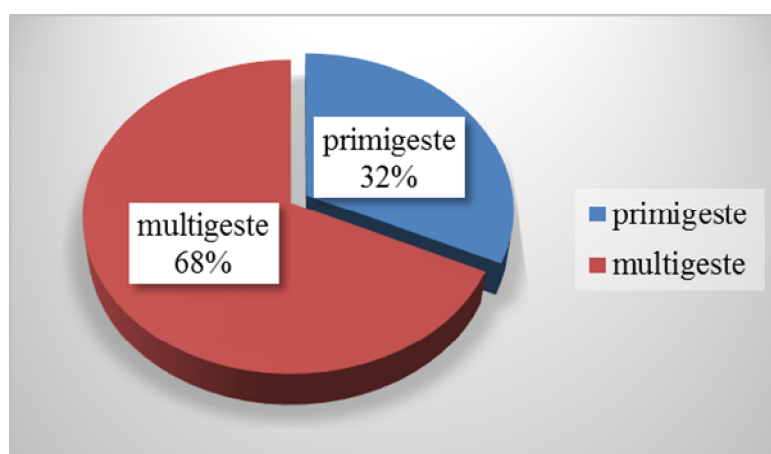


Figure 26 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse.

V.2.1.3 En fonction de nombre de parité

Nos résultats notent une proportion importante des femmes primipare soit 66%, suivie par les paucipares 32%. Les multipares représentent une faible distribution dans notre enquête (2%) (Figure 27).

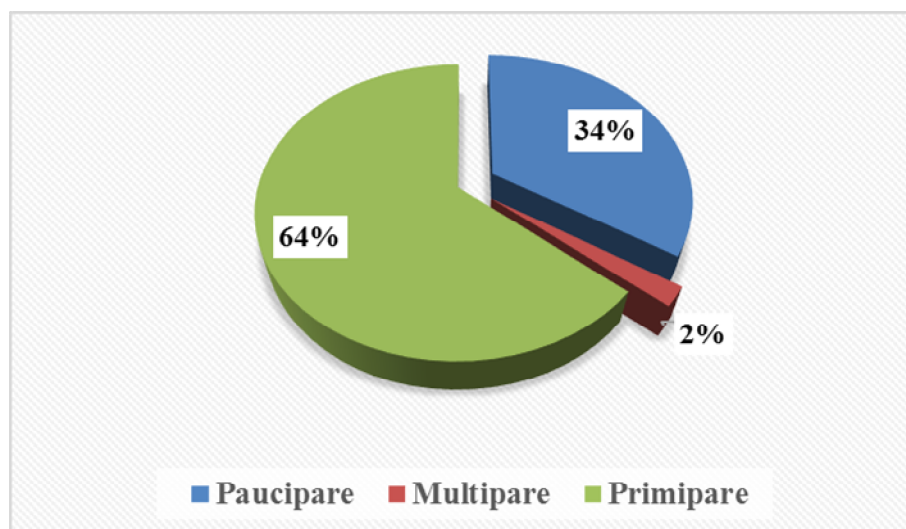


Figure 27 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre de parité

V.2.1.4 En fonction de leur espace inter génésique

L'espace intergénésique varie chez les femmes enceintes. 66% des femmes avaient un espace intergénésique de 3 ans, alors que 20% des femmes avaient un espace inter génésique compris entre 4-5 ans et 14% des femmes avaient un espace supérieure à 5 ans (Figure 28).

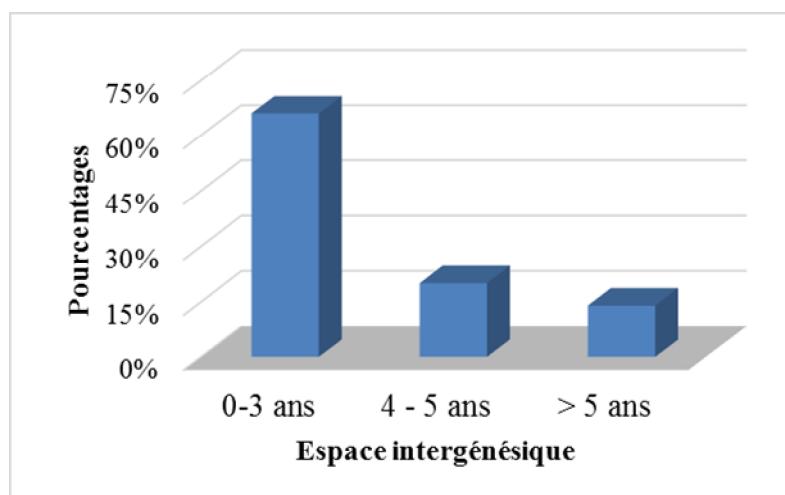


Figure 28 : Répartition des femmes enceintes selon l'espace intergénésique.

V.2.1.5 En fonction de la hauteur utérine

La Hauteur utérine de notre population est limitée entre 29 et 40 cm.

Parmi les femmes enceintes examinées :

- 70% ont une hauteur utérine comprise entre 29-32 cm.
- 24% ont une hauteur utérine comprise entre 33-36 cm.
- 6% ont une hauteur utérine supérieure à 36 cm (figure 29).

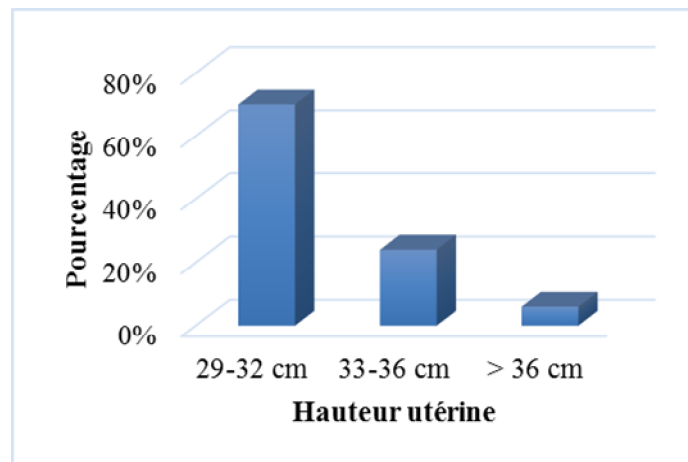


Figure 29 : Répartition des femmes selon la hauteur utérine

V.2.1.6 Distribution en fréquence pour le niveau d'instruction

Notre étude relève une prédominance des femmes enceintes avec un niveau d'instruction moyen (38%) suivies de 28% et 12% respectivement de femmes ayant un niveau d'instruction secondaire et supérieur. Alors 18% Les femmes ayant un niveau d'instruction primaire représentent 18%. Les analphabètes sont les moins représentés (4%) (figure30).

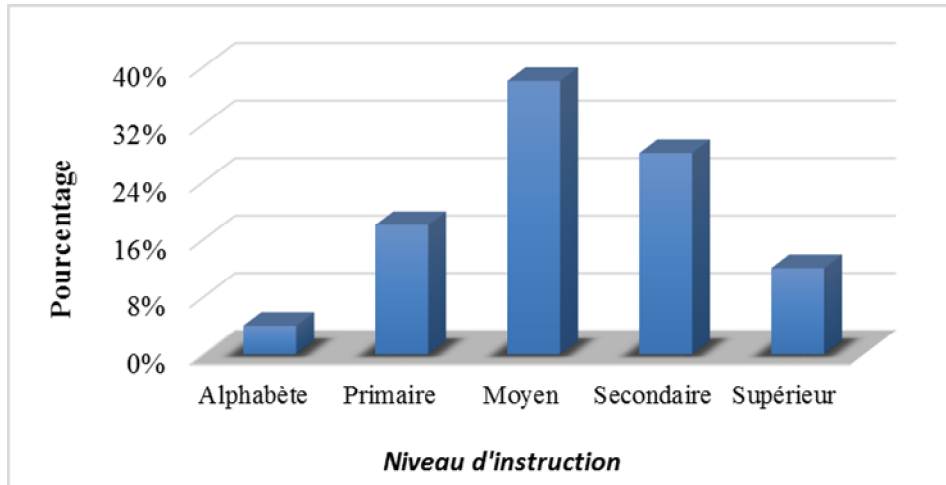


Figure 30 : Répartition des femmes enceintes en fonction du niveau d'instruction

V.2.2 Les caractéristiques des nouveau-nés

V.2.2.1 Distribution en fréquence pour le sexe du nouveau-né

La fréquence des nouveau-nés de sexe masculin est légèrement élevée 52% (453) que celle de naissance de sexe féminin 48 % (447) (Figure 31).

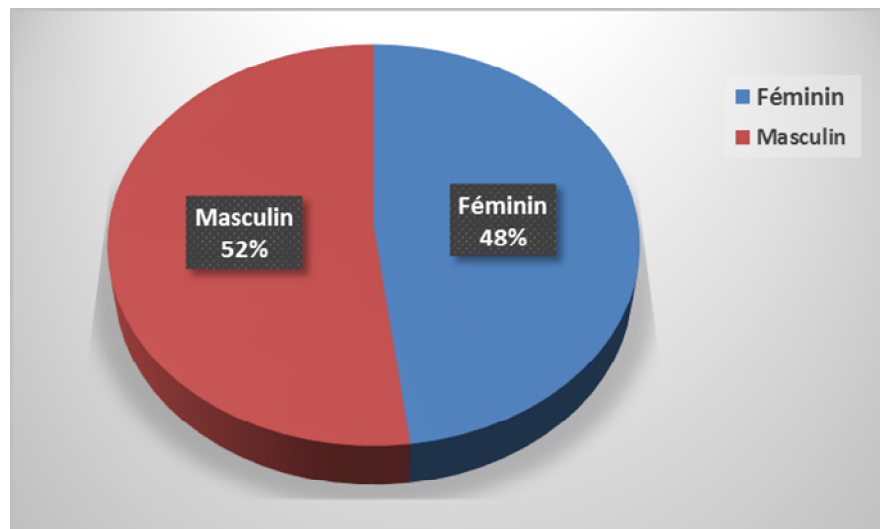


Figure 31 : Répartition des nouveaux nés selon le sexe

V.2.2.2 Le poids du nouveau-né

En qui concerne la variation du poids des nouveau-nés. 22 % des nouveau-nés avaient un poids <2500g. Alors que 78 % des nouveaux nés avaient un poids \geq 2500g (figure 32).

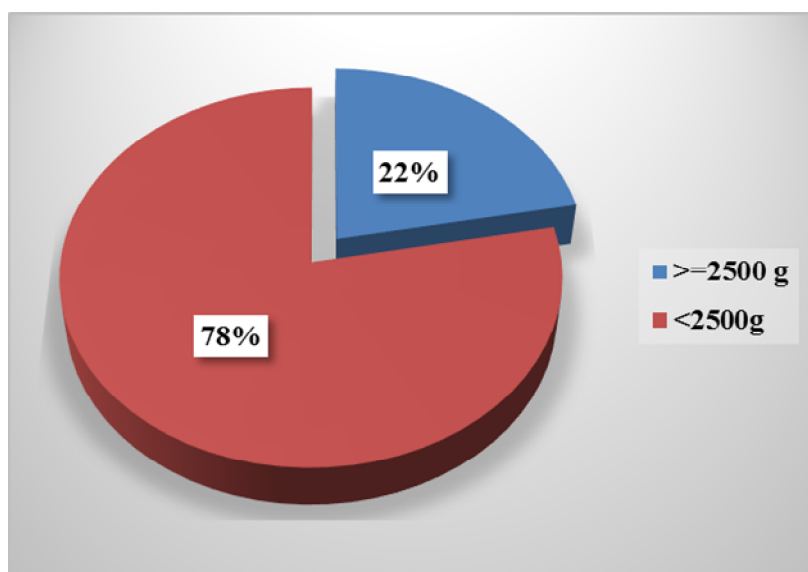


Figure 32 : Répartition des nouveaux nés selon le poids

V.3 Résultats de l'enquête alimentaire

V.3.1 Apport en calcium et fer

Selon les normes ANC, l'apport en calcium d'une femme enceinte est de 1200 mg/j. Nos résultats montrent un apport faible en calcium chez toutes les femmes enceintes. Aussi, un apport en fer inférieur aux recommandations conseillées par l'ANC (30 mg/j) est constaté chez toutes les femmes enceintes (Tableau 13).

Tableau 13 : apport en calcium et fer chez le groupe étudié (mg/j).

	N = 100	
	Apport nutritionnel \pm ET	Recommandations (ANC)
Calcium	796,30 \pm 366,35	1200
Fer	4,66 \pm 3,75	30

V.3.2 Typologie alimentaire des femmes à l'accouchement

Cette typologie indique que moins de la moitié des femmes consomme ces aliments qui est un indicateur d'une relativement faible diversité alimentaire. Cependant, cette particularité s'applique moins à la catégorie des poissons et œufs (tableau14).

Tableau 14: Typologie alimentaire des parturientes (n=100)

Aliments	Moyenne ± ET
Fromage (mg/j)	1,91 ± 1,44
Lait (mg/j)	1,91 ±1,27
Yaourt (mg/j)	1,24 ±0,87
Poisson (mg /semaine)	0,918 ± 1,152
Œuf (mg/semaine)	1,77 ±1,98

Notre population des femmes enceintes qui n'atteint pas la ration calcique de 1200 mg/jour est très importante. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente significativement avec la diminution du taux de la ration calcique journalière.

Par contre l'évaluation des apports alimentaires en vitamine D est difficile à réaliser, il n'existe actuellement pas d'auto-questionnaire permettant d'estimer correctement ses apports.

V.3.3 Répartition des patientes selon le IMC

Concernant l'Indice de masse corporelle, l'étude statistique a révélé que 24% avaient un surpoids et 12% des cas étudiée étaient classés dans la catégorie des obèses (figure 33), selon la définition de l'IMC.

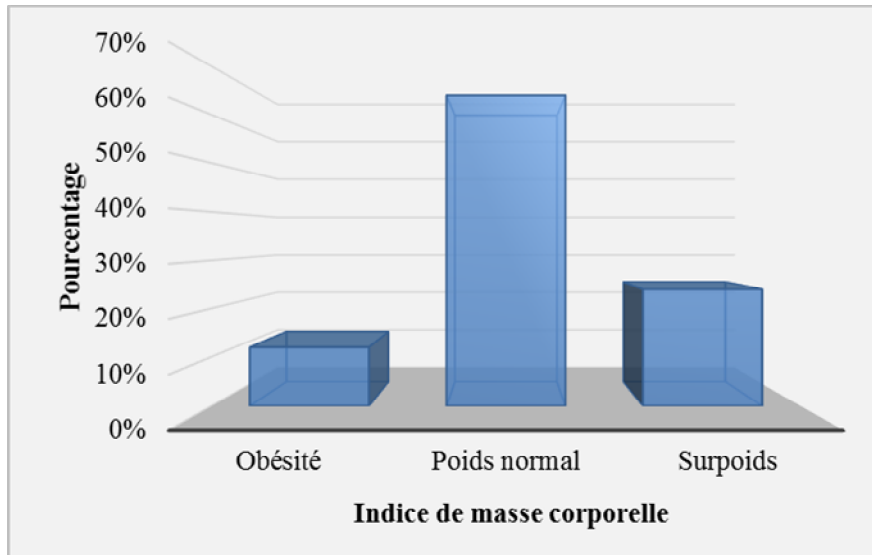


Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon la valeur de l'IMC

V.4 Résultats des analyses biochimiques

Les caractéristiques biochimiques des couples mère-nouveau-nés étudiées sont répertoriées dans le [tableau 15](#).

Tableau 15 : Caractéristiques biochimiques des couples mère-nouveau-nés

	Mère	Nouveau-né	p
25OHD3 (ng/ml)	4.33 ± 4.36 <i>Norme 30-70 mg/ml</i>	4.31 ± 4.88 <i>Norme < 22,5</i>	>0.05
PTH (pmol/L)	92.13 ± 45.29 <i>Norme 15-65 mg/ml</i>	13.61 ± 11.82 <i>Norme 15-65 mg/ml</i>	<0.0001

	84.64±4.04	96.26±9.90	
Ca (mg/l)	<i>Norme 80-102mg/l</i>	<i>Norme 76-110 mg/l</i>	<0.05
ALP (U/l)	181.98 ± 57.91	152.93 ± 49.10	
	<i>Norme 35-105u/l</i>	<i>Norme <165u/l</i>	<0.01
Albumine (g/l)	30.84 ± 3.26	/	

V.4.1 Taux du calcium

Nos résultats relèvent que la majorité des femmes enceintes ont un taux normal de calcium soit 92%. Les femmes présentant des taux moyens de calcium plus bas que les normes (80-102 mg/L), représentent 08% (figure 34).

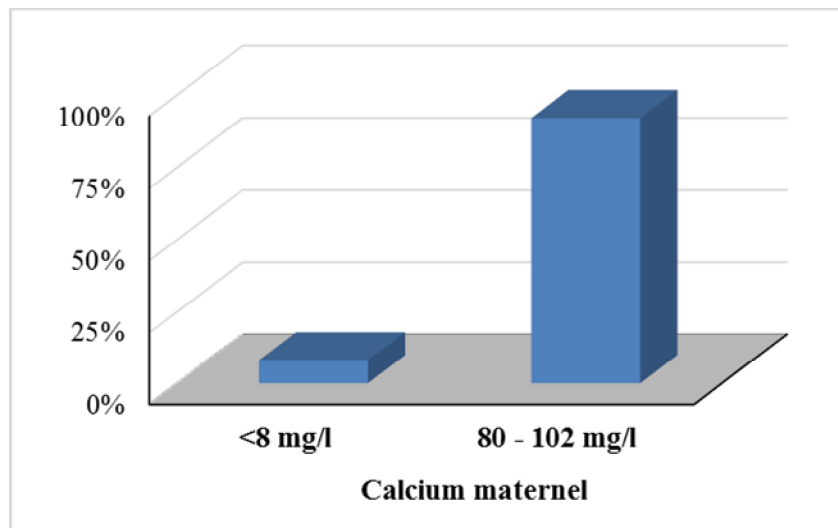


Figure 34 : répartition des mères en fonction des normes de la calcémie

Notre étude montre que la majorité des nouveau-nés (99.94%) présente une calcémie normale et le reste des nouveau-nés (0.06%) présentent une hypocalcémie (calcium sérique inférieur à 76 mg/l) (figure 35).

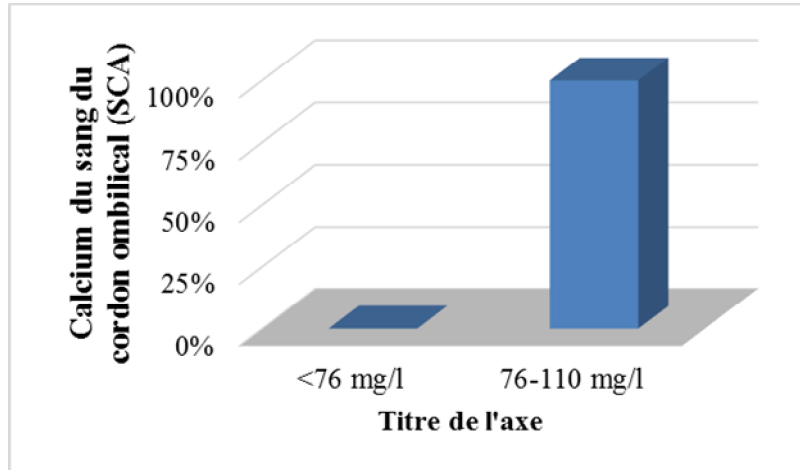


Figure 35 : Répartition du sang artériel du cordon ombilical en fonction des normes de la calcémie.

V.4.2 Taux de phosphatase alcaline (ALP)

On note que le taux moyen de la phosphatase alcaline est plus élevé chez les mères par rapport à leurs nouveau-nés ($p < 0.01$) (tableau 15). La plupart des femmes (96%) ont un taux d'ALP élevé ($> 105 \text{ U/L}$). Au niveau du sang du cordon, le taux moyen d'ALP est de $152,93 \pm 49,10 \text{ U/L}$ et 0,3% de nouveau-nés présentent un taux élevé d'ALP ($> 165 \text{ U/L}$) (figure 36 et 37).

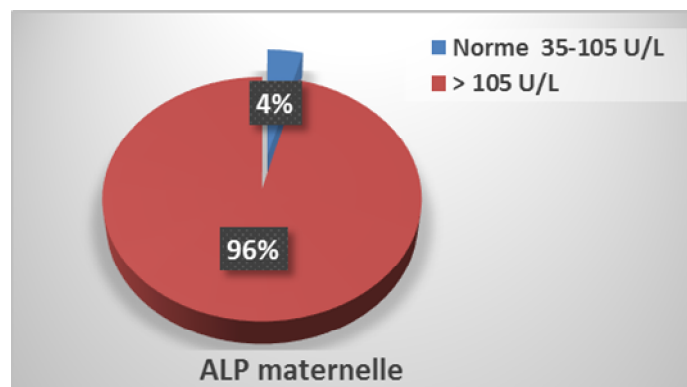


Figure 36: répartition des mères en fonction des normes de la Phosphatase alcaline (ALP)

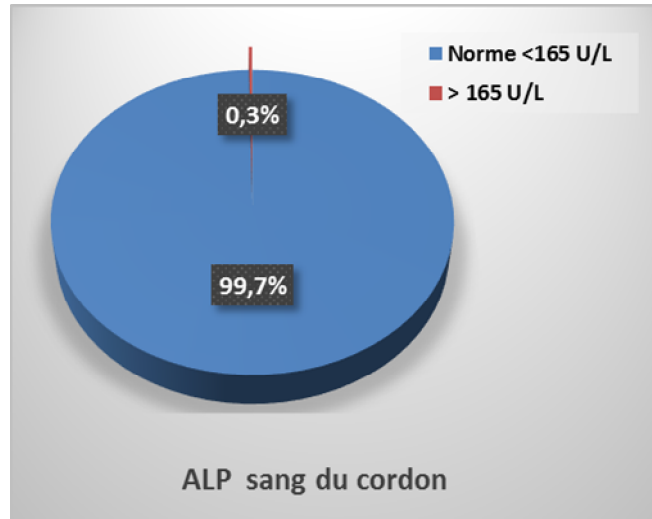


Figure 37 : Répartition du sang artériel du cordon ombilical en fonction des normes de la phosphatase alcaline (ALP)

V.4.3 Taux de la PTH sérique

Le taux moyen maternel de parathormone est de 92.13 ± 45.29 pmol/L et celui du sang du cordon ombilical est 13.61 ± 11.82 pmol/L ($P < 0.0001$).

Les femmes ayant des concentrations moyennes de PTH plus élevées que les normes (15-65 pg/mL) représentent 76% (figure 38). Par contre, Une grande proportion de nouveau-nés (74%) présente un taux de PTH inférieur à <15pg/ml (figure 39).

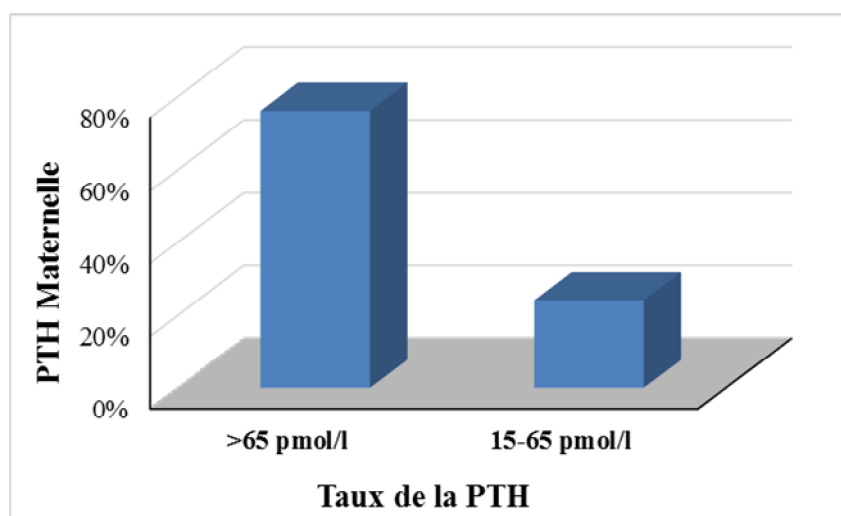


Figure 38 : Répartition des mères en fonction des normes de la PTH

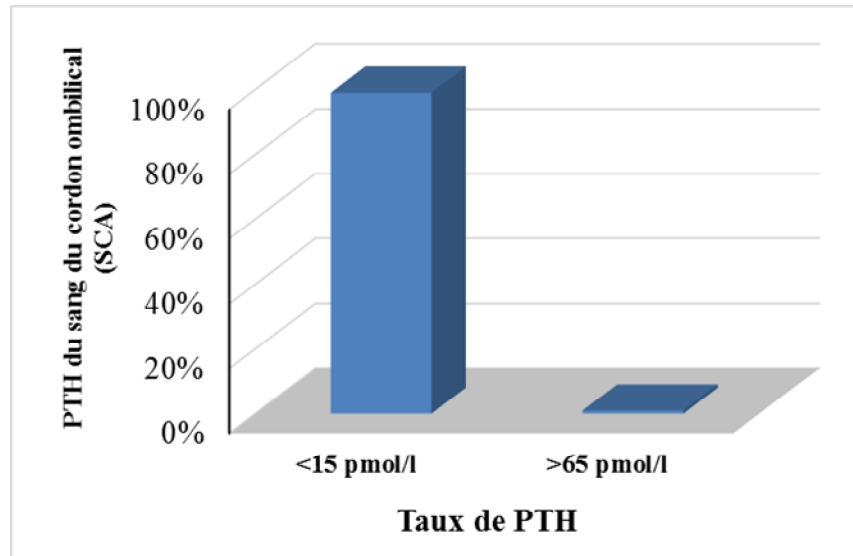


Figure 39 : Répartition du sang artériel du cordon en fonction des normes de la PTH

V.4.4 Taux d'albumine

Le taux moyen de l'albumine maternel est $30,84 \pm 3.26\text{g/L}$. Il est plus bas par rapport à la norme ($<35\text{g/l}$).

V.5 Statut vitaminique D

Nous avons utilisé le seuil de 30 ng/ml pour définir l'insuffisance en vitamine D et celui de 12 ng/ml pour la carence en vitamine D. A ce seuil, la prévalence de l'hypovitaminose D (taux de $25\text{OHD3} < 30\text{ng/ml}$) dans la population étudiée constituée du couples mère-nouveau-né était de **100 %**. Elle représente une carence sévère ou déficit sévère (taux de $25\text{OHD3} < 12\text{ ng/ml}$).

Elle se répartissait comme suit (figure 40):

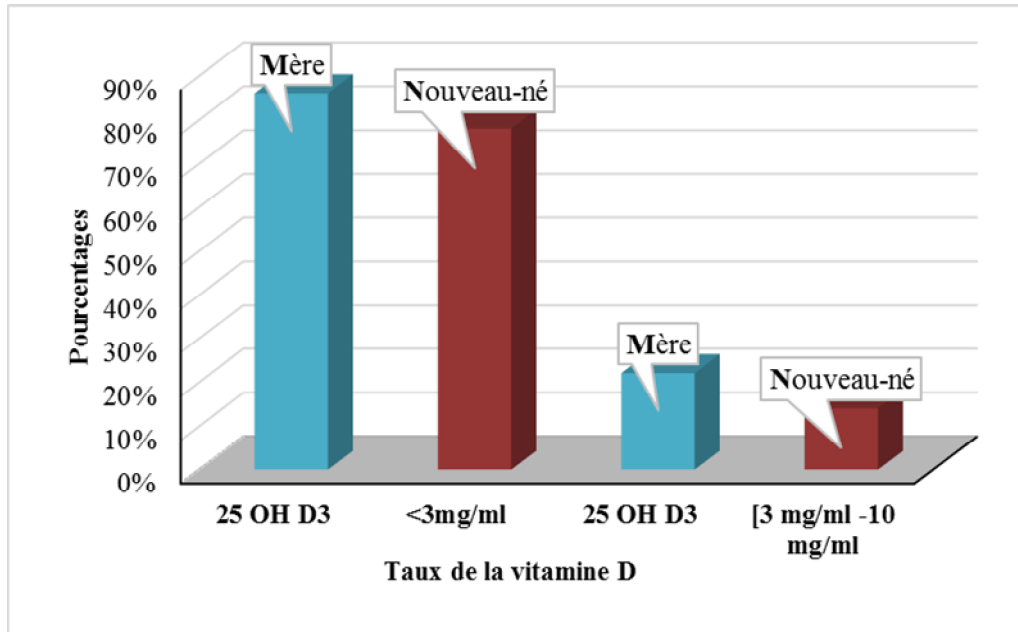


Figure 40 : Répartition de la population (mère/sang artériel du cordon) en fonction du degré de carence sévère en vitamine D

- 86% des mères présentent une carence sévère ou déficit sévère (taux de 25OHD3 < 3ng/ml).
- 14% des mères présentent une carence sévère ou déficit sévère (taux de 3ng/ml < 25OHD3 < 10ng/ml).
- 78% des nouveau-nés présentent une carence sévère ou déficit sévère (taux de 25OHD3 < 3ng/ml).
- 22% des nouveau-nés présentent une carence sévère ou déficit sévère (taux de 3ng/ml < 25OHD3 < 10ng/ml).

V.6 Corrélation entre les paramètres biochimiques

La phosphatase alcaline (ALP) sérique moyenne s'est révélée significativement plus élevée chez les femmes ayant une carence en vitamine D (>105 U/L). Le calcium sérique moyen maternel est de $84,64 \pm 4,04$ mg/L et le taux du calcium dans le sang du cordon est de $96,26 \pm 9,90$ mg/L. Il y a une différence significative de la calcémie entre les mères et les nouveau-nés

($P < 0,01$). Le calcium sérique maternel est corrélé avec le calcium du sang du cordon ($r = 0,16$; $P = 0,69$), (figure 41).

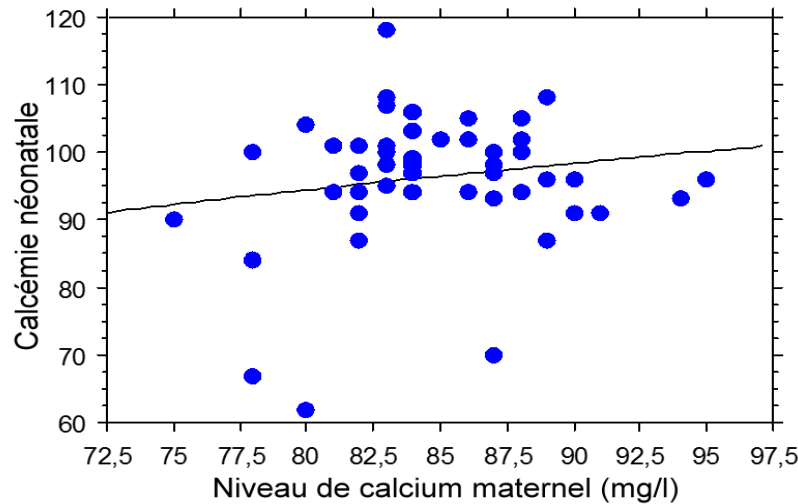


Figure 41: Corrélation entre le calcium sérique maternel et le calcium du sang du cordon ombilical ($r = 0,16$; $P = 0,69$)

Notre étude montre une corrélation négative entre le calcium sérique maternel et la PTH ($r = -0,22$; $P = 0,01$). La PTH est corrélée négativement et significativement avec le calcium.

Chez tous les nouveau-nés de mères ayant un déficit sévère en vitamine D, les concentrations de vitamine D sont jugées significativement plus faibles (78% ont la 25 (OH) D < 3 ng (carence sévère en vitamine D). Les femmes ayant une concentration en 25 (OH) D comprise entre 3 ng/ml et 10 ng/mL représentent 22%. Tous les nouveau-nés (100%) avait une hypovitaminose D (25 (OH) D sérique < 20 ng/mL).

Le poids moyen du nouveau-né à la naissance est de $3434 \pm 437,81$ g (représentant une gamme de 2600 à 4500g). L'albumine chez les femmes ayant une carence en vitamine D est jugée plus basse $30,84 \pm 3,26$ g/L (< 35 g/l).

Nos résultats montrent que la vitamine D maternelle pendant la grossesse pourrait être associée à la vitamine D sérique néonatale. Une corrélation positive est notée entre la 25 (OH) D maternelle et la 25 (OH) D du sang du cordon ombilical ($r = 0,78$; $P < 0,01$).

V.6.1 Corrélation de la vitamine D avec le taux de PTH

Une corrélation négative et significative est retrouvée entre les taux sériques de la 25(OH) D maternelle et ceux de la PTH ($r = -0,24$; $P < 0,001$). Par régression linéaire, nous avons établi la courbe d'évolution de la PTH par rapport au taux de la 25OHD3 (figure 42).

Près de 76% des sujets présentant une hyperparathyroïdie sont en hypovitaminose D. La PTH est négativement et significativement corrélée avec le calcium.

Dans notre étude nous n'avons pas observé une corrélation entre le taux de la 25OHD et l'IMC ; ce qui peut être expliqué par le faible effectif.

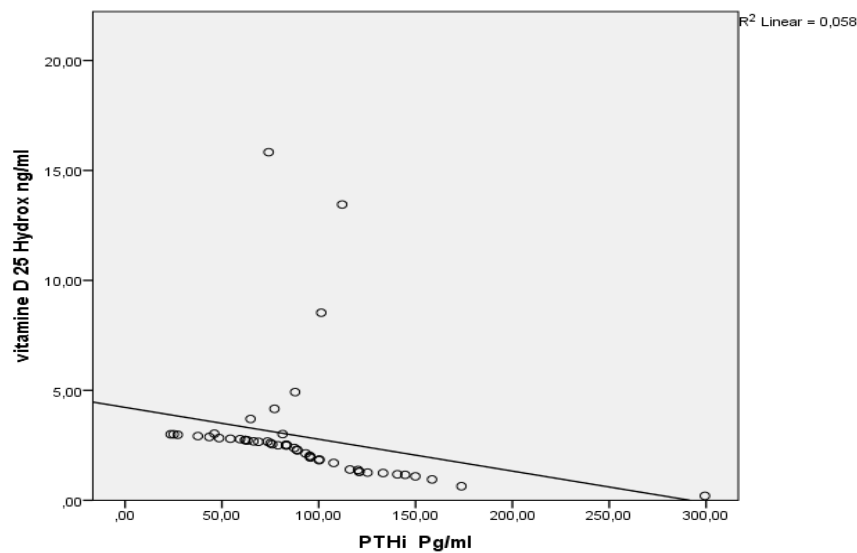


Figure 42: Evolution de la PTH maternelle en fonction du taux de la 25(OH) D3 sérique maternelle

Une relation linéaire négative est constatée entre la gestité et le calcium maternel ($r = -0,32$), (figure 43). L'étude actuelle révèle une forte corrélation entre le calcium de la mère et le poids de naissance ($r = 0,28$), (figure 44).

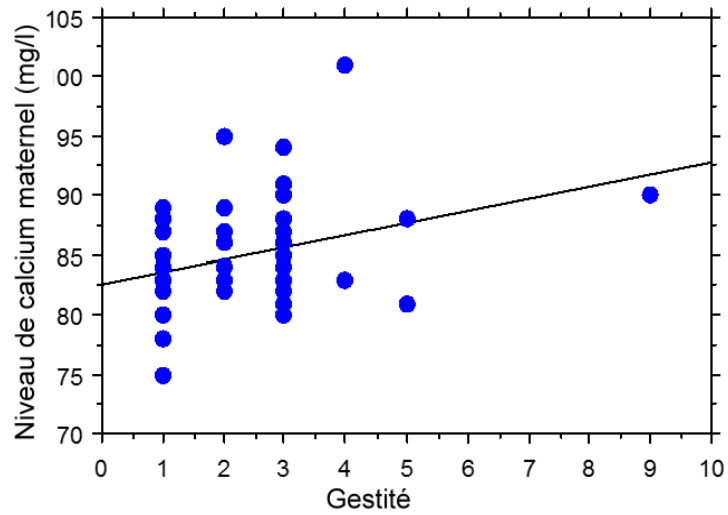


Figure 43: Corrélation entre le calcium maternel et la gestité ($r=-0,32$)

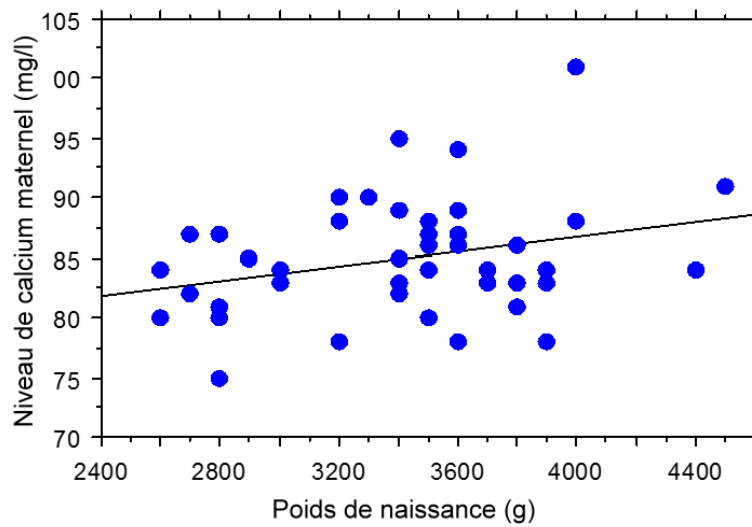


Figure 44: Corrélation entre le calcium maternel et le poids du nouveau-né ($r=0,28$)

Aussi, une corrélation négative est relevée entre la parité et le taux de calcium du nouveau-né ($r = - 0,20$) (figure 45).

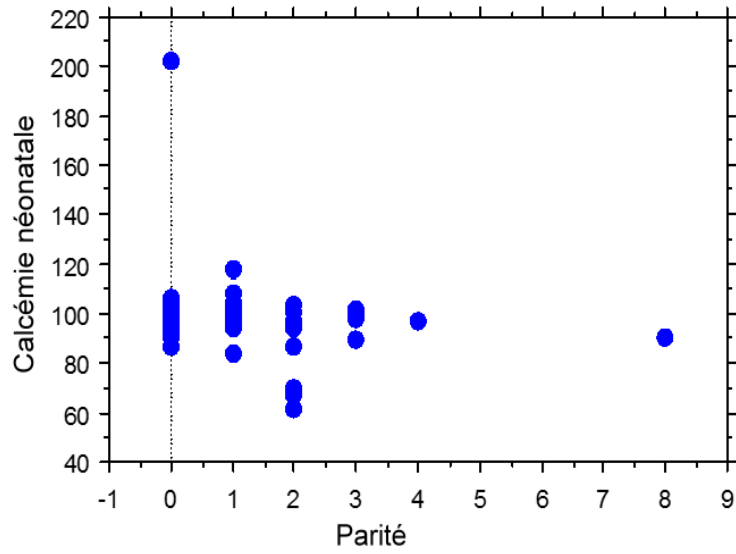

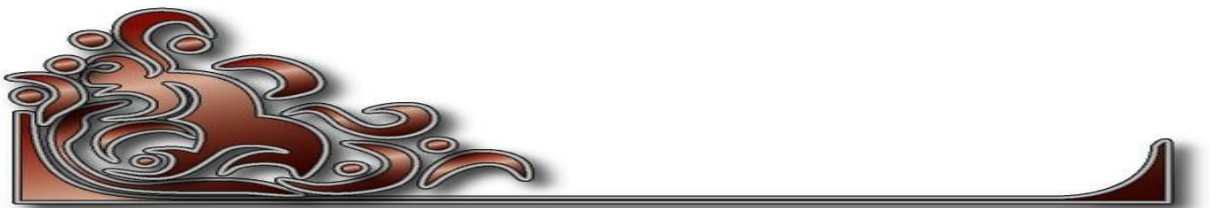


Figure 45: Corrélation entre le calcium néonatal et la parité (R= - 0.20).


 Concernant les habitudes vestimentaires et le type de protection, presque toute notre population d'étude habite dans des maisons faiblement ensoleillées. Aussi tous les sujets de notre étude utilise un écran et porte le voile.



Discussion



VI Discussion générale

De nombreuses études ont mis en évidence un risque d'hypocalcémie néonatale précoce ou tardive en liaison avec une carence maternelle vitaminique D pendant la grossesse. La carence en vitamine D chez la femme enceinte se remarque particulièrement lors du 3^e trimestre de grossesse [137]. Celle-ci peut avoir pour conséquence une carence vitaminique D chez le fœtus, totalement dépendante de sa mère pour la constitution de ses réserves [138-139].

Le 3^e trimestre de la grossesse est aussi la période principale d'accrétion calcique chez le fœtus, accrétion liée étroitement à l'action de la vitamine D [140]. Les concentrations de 25 OH D, bien que fortement corrélées entre la mère et le nouveau-né, sont en général au désavantage du fœtus, cette différence tendant à s'estomper quand les taux maternels de 25 OH D sont bas [140-141].

La femme enceinte est exposée aux risques de carences en micronutriments qui constituent un sujet de préoccupation prioritaire du point de vue de santé publique. En Algérie, les études sur le statut nutritionnel pendant la grossesse sont disparates.

Notre étude sur le statut en calcium portait sur un échantillon de femmes enceintes (n=900) et leurs nouveau-nés toutes suivies au niveau de la maternité de Sidi Bel Abbés, nous a montré que la prévalence de l'hypocalcémie chez les femmes enceintes est de 70,55%. Durant la grossesse, le fœtus accumule en moyenne 30 grammes de Calcium, dont 99 % sont stockés au niveau osseux. C'est au cours du troisième trimestre de la grossesse que le transfert est le plus important, 150 mg/kg par jour sont transférés activement par le placenta. Ce transfert est relativement indépendant du statut en vitamine D de la mère. Le calcium provient d'un transfert actif transplacentaire. Aux alentours du terme la calcémie fœtale est supérieure à la calcémie maternelle dans un rapport de 1,4/1.

À la naissance, la calcémie chute et la sécrétion de PTH est stimulée. Il existe une période transitionnelle autour du deuxième jour de vie pendant laquelle s'observe le nadir de la calcémie. La réponse hormonale du nouveau-né mobilise le calcium osseux : Le taux de 1 25 (OH) D 2 passe de la valeur foetale basse à des taux adultes, la parathormone augmente [142].

Quant à l'hypertension gravidique elle est présente chez 11,11% de nos patientes. Elle est enregistrée dans la plupart des régions du monde et elle touche de 0,1 à 35% des femmes enceintes [143].

Concernant le diabète gestationnel également signalé chez notre population, des travaux situent sa prévalence de 3% à 6% pendant la grossesse. A court terme, il peut avoir des conséquences maternelles telles que l'hypertension artérielle gravidique notée chez nos patientes [144].

Nous avons recensé pour les mères 56 cas d'Hypercalcémie soit 6,22%, 204 cas d'hypocalcémie soit 22,26%, et pour les nouveau nés 211cas d'Hypercalcémie soit 23,44%, 398 cas d'hypocalcémie soit 44,22%.

Pour les nouveau-nés on trouve 398 cas d'hypocalcémie soit 44,22%. Elle est plus élevée par rapport à une étude faite par Nong en 2003 dans le Service de Pédiatrie H.G.T à Bamako/Mali qui trouve 26,4% d'hypocalcémie [120]. Une autre étude réalisée en Inde par Aggarwal et al, en 2001, rapporte une fréquence de 7,72 % d'hypocalcémie chez 13300 nouveau-nés à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen en France [120], [144]. Nos résultats révèlent que 159 cas soit 53,71% des nouveau-nés avec une hypocalcémie ont un poids inférieur à 2500g, alors que le reste 237 soit 41,94% avec une hypocalcémie ont un poids entre 2500 et 4000g. Elle est plus élevée par rapport à l'étude de Nong Libend Gilles Thierry en 2003 qui rapporte 34 cas de nouveau-nés hypocalcémiques avec un poids inférieur à 2500 g et 20 cas de nouveau-nés avec un poids compris entre 2500 et 4000 g [144].

Aussi nous avons décelé 137 (46,28%) nouveau-nés hypercalcémiques et normocalcémiques d'un poids inférieur à 2500 g et 328 cas (58,05%) de nouveau-nés hypercalcémiques et normocalcémiques d'un poids entre 2500 et 4000 g. Ces résultats sont plus élevés que ceux rapportés par Nong en 2003 avec 54 cas de nouveau-nés hypercalcémiques et normocalcémiques d'un poids inférieur à 2500 g et 94 cas de nouveau-nés hypercalcémiques et normocalcémiques [144]

L'hypocalcémie est plus importante chez les nouveau-nés prématurés avec 79,09%. Elle est plus élevée par rapport à une étude réalisée au Mexique par J et Coll qui rapportent 41% de cas. L'hypocalcémie chez les prématurés à SBA représente donc le double de celle trouvée au Mexique [144].

La vitamine D est une vitamine soluble dans les graisses et un modulateur clé du métabolisme du calcium chez les enfants et les adultes. Plusieurs études menées dans différents continents ont constaté la forte prévalence de l'hypovitaminose D.

Actuellement, il n'existe pas de définition standard du statut vitaminique D. De nombreux experts prônent des seuils de 25 OH D inférieurs à 30 ng/ml, ceci n'étant bien sûr pas un consensus absolu car d'autres s'attachent sur des valeurs de 40 ng/ml voir plus s'appuyant sur des preuves suffisantes [27]

En considérant le seuil de moins de 30 ng/ml, la prévalence de l'hypovitaminose D dans la population étudiée est très élevée et représente 100% de cas selon les résultats de l'**Elecsys**. Cela suggère que même dans un pays comme le nôtre où l'ensoleillement est fort tout au long de l'année, et durant la saison d'été, l'hypovitaminose D est très fréquente voire «endémique» chez des femmes enceintes.

L'étude actuelle a noté que toutes la population de notre étude constituée du couples mère-nés présente une carence sévère en vitamine D.

A notre connaissance, c'est la première étude sur le statut vitaminique D chez un groupe constitué de couples mère-nouveau-né en bonne santé, représentatif de la population de l'ouest d'Algérie de la région de Sidi Bel-Abbés.

Aucune étude n'a été rapportée en Afrique du Nord, bien qu'il ait été noté que la carence en vitamine D soit fréquente chez les enfants marocains vivant aux Pays-Bas [145], ainsi que chez les femmes vivant en Algérie [146], au Maroc [147] et en Tunisie [148], nous n'avons pas trouvé de données sur les taux de 25OHD des femmes enceintes vivants dans ces régions ensoleillées.

L'IMC étant un déterminant important de l'hypovitaminose D, ceci trouve son explication dans le fait que la production hépatique de la 25 OH D est diminuée lorsque la masse grasse est importante. La vitamine D étant stockée dans les cellules adipeuses qui diminuent sa biodisponibilité [8].

Nous avons été étonnés de ne pas retrouver l'indice de masse corporelle (IMC) comme étant facteur de risque d'hypovitaminose D en analyse multivariée. Cela est dû probablement au faible effectif des sujets en surpoids et des sujets obèses, expliquant un manque de puissance statistique à détecter une interaction indépendante. Néanmoins, 100% de notre population a un taux sérique de 25OHD <10 ng/ml.

Par contre, Gordner et al. [149], en utilisant les critères actuellement admis (carence pour des taux de 25 OH D < 20 ng/ml, et insuffisance pour des taux compris entre 20 et 30 ng/ml), rapportent que chez des sujet obèses (IMC moyen: $56,4 \pm 12,3 \text{ Kg/m}^2$), la fréquence des carences est de 61% et celle d'insuffisance est de 90% contre respectivement 12 et 32% chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'exposition solaire.

Une étude Espagnole, [150] a rapporté des résultats identiques à partir d'une cohorte de 43 femmes avec une obésité morbide (IMC > 40), 28 femmes avec une obésité non morbide (IMC entre 30 et 40) et 50 femmes avec IMC < 30. Les femmes obèses avaient des concentrations de 25OHD plus basses que celles avec un IMC inférieur à 30.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'association entre l'obésité et l'hypovitaminose D tel que la carence d'apport alimentaire, ou une moindre exposition solaire du fait de la sédentarité. Il est toutefois démontré que ces mécanismes sont secondaires, et que des mécanismes spécifiques sont en cause [151]. Ceux-ci rendent compte du métabolisme particulier de la vitamine D au cours de l'obésité : une moindre réponse à l'exposition solaire pouvant être due à une moindre conversion cutanée de la provitamine D3 en pré vitamine D3 comme cela est suggéré par les travaux de Wortsman et al [152], ou encore une diminution de 50% de la biodisponibilité de la vitamine D synthétisée par voie cutanée du fait de sa séquestration dans les adipocytes sous cutanés.

Cette étude a montré que le taux moyen de calcium sérique maternel est de $84,64 \pm 4,04 \text{ mg/L}$ et dans le sang du cordon ombilical de $96,26 \pm 9,90 \text{ mg/L}$ ($p < 0.05$). La prévalence de l'hypocalcémie des nouveau-nés est de 0,06% et une hypocalcémie maternelle de 8%. Par contre de nombreuses études ont mis en évidence un risque d'hypocalcémie néonatale précoce ou tardive en liaison avec une carence maternelle vitaminique D pendant la grossesse [138,139]. La carence de la femme vitaminique D chez le fœtus, totalement dépendant de sa mère pour la constitution de ses réserves. Le 3^e trimestre de la grossesse est aussi la période principale d'accrétion calcique chez le fœtus, accrétion liée étroitement à l'action de la vitamine D [140]. Les concentrations de 25 OH D, bien que fortement corrélées entre la mère et le nouveau-né, sont en général au désavantage du fœtus, cette différence tendant à s'estomper quand les taux maternels de 25 OH D sont bas [140-141].

Sans traduction clinique [138, 153], la baisse de la calcémie plasmatique totale pendant la grossesse est habituelle (2-2,2 mmol/l) et correspond à une augmentation du volume extracellulaire avec baisse de l'albuminémie, le calcium ionisé restant quant à lui sans changement. Une autre cause de la baisse de la calcémie est la carence en vitamine D. Dans cette enquête, près de 23% et 8% respectivement des femmes à l'accouchement présentent une calcémie basse dans la première et la deuxième étude. Aussi, nous avons constaté que le taux d'albumine est inférieur à la norme.

Au 3^e trimestre de grossesse, il existe une hypercalcémie fœtale chronique physiologique [154]. Sans surcharge vitaminique D du nouveau-né, la calcémie peut atteindre à la naissance un chiffre considéré comme hypercalcémique chez l'adulte (2,75 mmol/l) [140, 155]. Ce dernier chiffre de calcémie mentionné est un peu inférieur à la calcémie corrigée réalisée sur le cordon (2,87 mmol/l) et pourrait s'expliquer par le site artériel de prélèvement.

D'après les résultats du statut vitaminique D, la PTH déterminée sur le sang artériel du cordon est très basse. D'après la littérature, des variations inverses à celles de la calcémie sont retrouvées pour la PTH avec des taux extrêmement bas à la naissance puis plus élevés à J3-J5 (supérieurs aux taux maternels). Dans les 24 premières heures de vie, la PTH augmente de façon très rapide tout en restant inférieure à 60 ng/l et enfin se stabilise à un niveau légèrement inférieur dans les jours suivants [154]. Une carence en vitamine D pourrait majorer ce phénomène. L'augmentation de PTH serait alors bien plus importante, comme dans le cas des prématurés hypocalcémiques [154]. Les nouveau-nés de cette étude ayant un taux de PTH bas.

L'étude actuelle a révélé que les femmes carencées en vitamine D présentent des taux significativement plus élevés de la phosphatase alcaline. Cela pourrait être expliqué par le faible taux de la 25 (OH) D. [156]

Dans cette étude, ALP sérique est jugée significativement plus élevée chez les mères ayant une carence en vitamine D (>105 U/L). Des résultats similaires sont également notés par Brooke et al., qui ont signalé l'augmentation de l'ALP chez 20% des sujets asiatiques du Royaume-Uni avec une diminution de la concentration de la 25 (OH) D3 sérique à 25 nmol/L (10 ng/mL) [157].

Parmi les nouveau-nés de mères ayant une carence en vitamine D, les concentrations de phosphatase alcaline sérique se sont avérées significativement plus élevées, ce qui indique une augmentation du remodelage osseux.

Notre étude a rapporté que les concentrations néonatales de la 25 (OH) D inférieures à 10 ng/mL sont associées à une diminution de PTH et des taux sériques élevés de phosphatase alcaline. Zeghoud et al., ont rapporté que les concentrations inférieures à 30 nmol/L (12 ng/mL) de 25 (OH) D3 néonatales sont associées à la PTH élevée et la phosphatase alcaline sérique augmentée en rapport avec l'hypovitaminose D chez le nouveau-né [158].

Les résultats de cette étude montrent que le poids du nouveau-né de naissance moyen est de $3434 \pm 437,81$ g représentant une gamme de 2600 à 4500g. Quelques études ont montré que la mère carencée en vitamine D pourrait affecter le gain de poids de la mère ou la croissance du fœtus. Seules les 2 études menées par Marya *et al.*, [159,160] ont rapporté un effet bénéfique de la vitamine D sur le poids à la naissance. [157, 161,162].

Une grande proportion de femmes (74%) avec un déficit sévère en 25 (OH) D a montré un niveau de PTH supérieur à 65 pg/ml.

La véritable définition de l'hypovitaminose D correspond au plus juste à la concentration de 25(OH) D en dessous de laquelle, chez des sujets en bonne santé, la parathormone (PTH) augmente de façon significative [158].

Il existe une corrélation inverse entre le taux de vitamine D et le taux de la parathormone ($r = -0,22$; $P = 0,01$) à savoir que la PTH diminue quand la vitamine D augmente. Plusieurs publications confirment cette relation inverse 25(OH) D/PTH [8, 9].

Datta *et al.*, ont récemment examiné 160 femmes enceintes de groupes ethniques minoritaires au Pays de Galles du Sud et ont constaté que 50% avaient un faible taux de 25 (OH) D sérique [163]. Contrairement aux conclusions de Okonofua *et al.* [164,165], Datta *et al.* ont noté des concentrations de PTH situées dans la fourchette normale pour 81% des femmes ayant une faible concentration de la 25 (OH) D.

Merewood *et al.* [166] signalent qu'il n'y a pas de différence dans les concentrations plasmatiques maternelles de 25 (OH) D selon l'IMC prégravidique maternel, la classe sociale ou le niveau d'éducation. Dans l'étude actuelle, la majorité des patients (64%) ont un IMC normal (18,5-24,9). Il n'y avait pas de différence significative de la prévalence de la 25 (OH) D et un déficit en IMC ($p < 0,05$).

En ce qui concerne les produits laitiers, le lait entier est le seul lait qui contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (1 L = 30 UI) du fait de la nature liposoluble de celle-ci. A titre d'exemple, pour atteindre l'équivalent de 200 UI de vitamine D, un individu devrait ingérer à la fois 1 verre de lait entier, 1 pot de yogourt, 30 à 60 g de fromage et 20 g de beurre, et par conséquent le triple pour atteindre les 600 UI journalières recommandées actuellement. Contrairement à la Suisse et aux pays européens, les USA et le Canada ont adopté une politique d'enrichissement en vitamine D de certains aliments comme le lait de vache (400 UI/L), le jus d'orange (400 UI/L), la margarine, les céréales, les yogourts et certains fromages [167].

L'étude actuelle a montré que l'albumine chez les femmes ayant une carence en vitamine D est jugée plus basse $30,84 \pm 3.26\text{g/L}$ ($< 35\text{g/L}$). Étant donné que 50% du calcium est lié à l'albumine sérique, l'hypoalbuminémie résultant de l'expansion du volume extracellulaire explique en partie cette diminution. En revanche, la concentration sérique de calcium ionisé est soumise à des modifications minimales. Comme mentionné ci-dessus, la concentration sérique de la 25 (OH) D₃ varie en fonction de l'apport en vitamine D, la synthèse, la saison et l'emplacement géographique [156].

Nos résultats corroborent le fait que la 25 (OH) D₃ sérique chez les femmes enceintes est en corrélation avec celle du sang du cordon tel que rapporté par d'autres études [165-168]. La présente étude a révélé qu'une relation linéaire négative est observée entre la mère et le calcium gestité ($R = - 0,32$). Les valeurs sériques de calcium sont en corrélation directe avec l'âge gestationnel et les nourrissons prématurés risquent de développer une hypocalcémie [169-170].

En définitive, on peut dire que la carence en vitamine D est un problème important et croissant chez les femmes algériennes. Toutes les femmes enceintes peuvent bénéficier de suppléments de vitamine D pendant la grossesse et dans le post-partum. D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer les conséquences à long terme de la carence en vitamine D de la mère et du nouveau-né et le dosage de la vitamine D pendant la grossesse doit être recommandé.



Conclusion



Conclusion

Nos données montrent une fréquence élevée de la carence sévère en vitamine D chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés vivants à Sidi Bel Abbes située à l'ouest d'Algérie, spécialement en fin de la période hivernale.

Si le seuil optimal de 30 ng/ml de vitamine D est celui qui devrait être ciblé, comme suggéré par certains experts, c'est parce que l'ensoleillement des femmes, pourtant important à Sidi Bel Abbes ainsi qu'une alimentation insuffisante en aliments riches en vitamine D font défauts.

En Algérie, hormis la recommandation de prescrire deux fortes doses de vitamine D3, une dose de 200 000 UI de vitamine D3 au premier et une autre au 6^{ème} mois de vie il n'existe pas d'autres recommandations.

Une telle recommandation peut s'avérer spécialement cibler la population à risque trouvée lors de notre étude (les femmes enceintes).

Des études comparables sont nécessaires chez la femme enceinte à la fois pour définir l'intérêt clinique d'une telle valeur cible et les modalités précises de la supplémentation. Si l'évaluation systématique du statut vitaminique D au cours de la grossesse ne peut être actuellement recommandée, cela n'empêche pas le dépistage des états de carence, qui sont d'autant plus fréquents qu'il existe des facteurs de risque (mode de vie, niveau d'ensoleillement, race, obésité...) ainsi que leur correction.

En définitive, une politique nutritionnelle encourageant les apports calciques alimentaires devrait être soutenue. Une telle action pas chère, saurait et en toute sécurité améliorer le statut en vitamine D de cette population.

Perspectives

Les résultats de notre étude nous interpellent et nous permettent certaines réflexions :

➡ **Standardisation de la méthode de dosage de la 25OHD**

Il est important de noter que nous avons utilisé un test CPB d'électrochimiluminescence récemment mis sur le marché et qui a été validé par plusieurs rapports [171, 172]. Cependant, il est bien connu que développer un test pour le dosage de la 25OHD n'est pas chose facile et ce à cause de l'existence de (au moins) deux formes moléculaires de 25OHD, de la nature fortement hydrophobe des molécules à mesurer et enfin des multiples tests 25OHD qui ne sont pas parfaitement standardisés, ce qui réduit l'efficacité de la comparaison entre le niveau de vitamine D chez les populations. Cela devrait s'améliorer grâce à l'existence d'une méthode de référence pour la mesure du taux de 25OHD ainsi qu'au programme de standardisation de vitamine D en cours comme démontré dans le rapport publié par Cashman K et col [173]. Si le test de 25OHD de Roche doit être recalibré pour être en harmonie avec la méthode standard, il est probable que le pourcentage d'enfants avec une insuffisance en vitamine D va légèrement changer au sein de notre population.

Nous recommandons qu'une méthode de dosage de la 25OHD soit développée en Algérie afin d'harmoniser les résultats obtenus.

➡ **Le Seuil optimal à adopter chez les femmes enceintes**

Trouver un seuil définissant la carence en vitamine D chez la femme enceinte se basant sur les variations physiologiques de la grossesse est difficile du fait de la rareté des données scientifiques.

➡ **Apporter une grande attention au statut vitaminique D de la population Algérienne par:**

- des campagnes d'informations nationales
- l'enseignement de l'hypovitaminose D dans le cursus médical
- l'organisation de séminaires de formation médicale continue postuniversitaires

➡ **Réévaluation des apports journaliers en vitamine D** en tenant compte de l'âge et du sexe, quelque soit la saison

D'autres questions méritent également d'être soulevées

➡ **Qui supplémenter ? Quelle est la dose recommandée?**

Références bibliographiques

1. **Findlay L.** Vitamin D. *Postgrad Med J.* mars 1941; 17(184):27-33.
2. **Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al.** Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie.* mars 2012;19(3):316-328.
3. **Hollis BW, Wagner CL.** Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* mai 2004;79(5):717-726.
4. **Roth DE.** Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* juill 2011;31(7):449-459.
5. **Nutrition CO.** Committee on Nutrition the Prophylactic Requirement and the Toxicity of Vitamin D. *Pediatrics.* 3 janv 1963;31(3):512-525.
6. **Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC.** Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* juill 2010;21(7):1121-1132.
7. **Supplémentation au cours de la grossesse.** Paris: Collège national des gynécologues et obstétriciens français; 1997 déc.
8. **Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al.** Vitamin and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V28-33.
9. **Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière et Office National des Statistiques, Enquête à indicateurs multiples sur la santé de la mère et de l'enfant, Alger 2006**

10. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 19 juill 2007;357(3):266-281.

11. **Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW.** Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* mars 2012;4(3):208-230.

12. **Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C.** Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2010;202(5):429.e1-9.

13. **Mosekilde L.** Vitamine D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-81.55

14. British Columbia-HealthLinkBC [en ligne]. Food Sources of Calcium and Vitamin D. Juin 2007 [consulté le 11.01.2010]. Disponible sur www.HealthLinkBC.ca.

15. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Haut Comité de la santé publique [en ligne]. Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France. Juin 2000 [consulté le 8.01.2010] Disponible sur www.hcsp.fr.

16. **Holick MF.** Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.

17. **Mulligan GB, Licata A.** Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2010;25(4):928-930.

- 17bis- **Bayard. J and Riand. R** (2008). " La vitamine D." *Caduceus express* 10(8): 1.

18. **Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF et al.** Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.

19. **Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.

20. **Robinson JK.** Sun Exposure, Sun Protection, and Vitamin D. *JAMA* 2005;294:1541-3.
21. **Souberbielle J-C, Friedlander G, Kahan A et al.** Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine* 2006;73:249-53. 56
22. **Grant WB.** Lower Vitamin D Status May Explain the Higher Prevalence of Peripheral Arterial Disease Among African Americans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1432.
23. **Bikle D.** Nonclassic actions of vitamine D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34 (résumé)
24. **Ferrari S.** Vitamine D dans la prise en charge des patients avec ostéoporose : suffisante ou nécessaire ? [en ligne] *Revue Médicale Suisse*, 13.06.2007, No 115 [consulté le 07.03.2008] Disponible sur www.medhyg.ch.
25. **Cooper C, Javaid K, Westlake S et al.** Developmental Origins of Osteoporotic Fracture: the Role of Maternal Vitamin D Insufficiency. *J Nutr* 2005;135:2728S-34S.
- 25bis- **Kawtar Nassar, Saadia Janani, Houssine Boufettal, Wafaa Rachidi, Ouafa Mkinsi.** La vitamine D au cours de la grossesse et l'allaitement. *Vitamin D in pregnancy and lactation. Rev Mar Rhum* 2013; 26: 20-5
26. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
27. **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Rev* 2010;9:709-15.
28. **Sullivan SS et al,** Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005; 105 (6); 971-4.

29. **Roberts JM, Gammill HS.** Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. déc 2005;46(6):1243-1249.
30. **Mosekilde L.** Vitamine D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-81.55
31. **Benhamou CL.** Les carences et insuffisances en vitamine D : une situation largement répandue, des mesures préventives à mettre en place. *Presse Med* 2008;37:187-90.
32. Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005;182:281-5.
33. **Holick MF.** The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J Nutr* 2005; 135:2739S-48S.
34. **Dixon T, Mitchell P, Beringer T et al.** An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin* 2006;22:405-15.
35. **Hollis BW.** Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin J *Nutr*. févr 2005;135(2):317-322.
36. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2011;96(1):53-58.
37. **Vieth R.** Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. déc 2007;22 Suppl 2:V64-68
38. **Vieth R.** What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol*. sept 2006;92(1):26-32.

39. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* juill 2011;118(1):197-198.
40. **Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition.** Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* nov 2008;122(5):1142-1152.
41. **Salle B, Duhamel J.** Statut vitaminique D, actions extra-osseuses et besoins quotidiens. Académie nationale de médecine; 2012 mai.
42. **Souberbielle J-C, Cavalier E.** Supplementation, Optimal Status, and Analytical Determination of Vitamin D: Where are we Standing in 2012? *Anticancer Agents Med Chem.* 1 janv 2013;13(1):36-44.
43. **James WPT.** 22 Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev.* oct 2008;66(10 Suppl 2):S213-217.
44. **Vieth R.** Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2011;25(4):681-691
45. **Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R.** Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* janv 2007;85(1):6-18.
46. **EFSA.** panel on dietetic products, nutrition, and allergies (NDA); Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 2012;10(7):2813.
47. **AFSSA.** Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatifs à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse. 2009 juill. Report No.: 2007-SA-0315.
48. **Adami S, Viapiana O, Gatti D et al.** Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 2008;42:267-70

49. **Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW.** Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients*. mars 2012;4(3):208-230.
50. **Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, Davis DJ, Winkler J, Cook C, et al.** Profound Vitamin D Deficiency in a Diverse Group of Women during Pregnancy Living in a Sun- Rich Environment at Latitude 32°N. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:917428.
51. **Vernay M.** Statut vitaminique D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bull Épidémiologique Hebd. institut de veille sanitaire*. 24 avr 2012;189.
52. **Madelenat P, Bastian H, Menn S.** [Winter supplementation in the 3rd trimester of pregnancy by a dose of 80,000 IU of vitamin D]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2001;30(8):761-767.
53. **Rosen CJ.** Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
54. **Holick MF.** Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8.
55. **Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, et al.** La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673-82.
56. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D 2009. <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b8d261e1e6fae42c5423a93bc104224.pdf>.
57. **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al.** IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-4.

58. **Endocrine Society.** Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. Chevy Chase: Endocrine Society; 2012.

<http://www.endosociety.org/guidelines/upload/FINAL-Osteoporosis-in-Men-Guideline.pdf>.

59. **de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M.** UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet. *Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Note de cadrage HAS / Service d'évaluation des actes professionnels / Janvier 2013* 36 and *Nutrition Survey. Br J Nutr* 2010;104(4):612-9.

60. **Ingrand J.** La spectrométrie de masse et ses principales applications en biologie médicale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2012;27(2):47-53

61. **Tai SS, Bedner M, Phinney KW.** Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82(5):1942-8.

62. National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Material 972. Vitamin D in Human Serum. Gaithersburg: NIST; 2009.

63. **Carter GD.** Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):19-28.

64. **Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al.** Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3152-7.

65. **Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C.** Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 2):153-9.

66. **(CNGOF, 1997).** Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Paris, 5 décembre 1997.
67. **Liu NQ, Hewison M.** Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys.* 1 juill 2012;523(1):37-47.
68. **Hollis BW, Wagner CL.** Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* févr 2013;92(2):128-139.
69. **Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH.** Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* mai 2000;71(5 Suppl):1317S-24S.
70. **Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM, et al.** The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol.* juill 2002;161(1):105-114.
71. **Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van der Veer E, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ.** Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr.* avr 2013;52(3):1115-1125.
72. **AYOUBI J.-M., Hirt R., Badiou W., Hiinger-Favier I., Favier M., Zraik-Ayoubi F., Berrebi A., Pons J.-C. 2012.** Nutrition et femme enceinte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie / Obstétrique, 5-042-A-10.
73. **SFP 1995.** Société Française De Pédiatrie.
74. **Haddad B.** Prise en charge de la prééclampsie. Paris: Collège national des gynécologues et obstétriciens français; 2001 déc. Report No.: Tome XXV.
75. **Goffinet F.** [Epidemiology]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation.* mars 2010;29(3):e7-e12.
76. **Grundmann M, von Versen-Höynck F.** Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9:146.

77. **De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP.** Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2012;2:CD008873.
78. **Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M.** Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* juill 2004;11(5):263-271.
79. **Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM.** Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;346:f1169.
80. **Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD.** Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2013; 26(9):889-899.
81. **Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al.** Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2009 ; 20(5):720-726.
82. **Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM.** Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2007;92(9):3517-3522.
83. **Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al.** Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2012;119(7):832-839.
84. **Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, et al.** First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension.* oct 2010;56(4):758-763.

85. **Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR, Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group.** First- trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* janv 2012;116(1):6-9.
86. **Yu CKH, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH.** Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* févr 2013;27(2):115-118.
87. **Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ.** Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* déc 2010;117(13):1593-1598.
88. **Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM.** A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2010;95(11):5105-5109.
89. **Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2010;203(4):366.e1-6.
90. **Bodnar LM, Simhan HN.** Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* avr 2010;65(4):273-284.
91. **Hyppönen E, Hartikainen A-L, Sovio U, Järvelin M-R, Pouta A.** Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr.* sept 2007;61(9):1136-1139.
92. **Thorne-Lyman A, Fawzi WW.** Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* juill 2012;26 Suppl 1:75-90.
93. **Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW.** Systematic review of first- trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2011;205(3):208.e1-7.

94. **Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei A-R, Larijani B.** Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* févr 2008;24(1):27-32.
95. **Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète(CNGOF).** [Gestational diabetes]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8 Suppl 2):S139, S338-342.
96. **Standards of Medical Care in Diabetes--2009.** *Diabetes Care.* janv 2009;32(Suppl1):S13-S61.
97. **Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S.** Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* juill 2012;23(5):465-469.
98. **Roberfroid.M, Coxam.V, Delzenne.V, coord.** 2008 1. Aliments fonctionnels Collection « Sciences et techniques agroalimentaires » Aliments fonctionnels 2e édition. Paris : Lavoisier, p1026.
99. **Covili.F, Jacob.L.** Hypercalcémie Aigue. Conférence d'actualisation SFAR 2001
100. **Martin C, Riou B, Vallet B** (2009) *Physiologie humaine appliquée.* France : Arnette, p444.
101. **Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R.** (1998) The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 9:259-265
102. **PERROT S (2002).** *Rhumatologie.* Paris : Estem, p301.
103. **PITKIN RM (1985).** Calcium metabolism in pregnancy and perinatal period: A review. *Am J Obstet Gynecol* :151:99-103.
104. **Kovacs CS, Fulethan G.** Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:21-29

105. **Seki K, Makimura N, Mitsui C et al.** Calcium regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1248-1251
106. **PEACOCK M (1996).** Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet* ; 1 : 384-6
107. **JACOTOT B, LEPARCO J-CL (1992).** Nutrition et alimentation. Paris : Masson, p311.
108. **BEAUDEUX J-L, BURAND G (2008).** Biochimie médicale marqueurs actuels et perspectives 2e édition. Paris : Lavoisier, p601.
109. **DESPERT F (2006).** Hypocalcémie . In : Masson, editor. Soins aux nouveau-nés. Paris : Laugier JI, Rozé JC, Simeoni E, Saliba .p 531-533.
110. **ANDRONIKOF M (2010).** Dyscalcemies. *Encyc Med Chir* ; 25-100-A-23.
111. **BIANCHETTI M (1983).** Calcium and blood pressure regulation in normal and hypertensive subject. *Hypertension*, 5(2). p 57-65.
112. **HOULLIER P, PAILLARD M (2000).** Désordres du métabolisme du calcium et du phosphate (en dehors de l'insuffisance rénale chronique). *Encyc Med Chir* ; 18-034-F-10.
113. (PETTIFOR et al., 1995).
114. **MARSHALL W, BANGERT S (2005).** Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic. Paris: Elsevier, p385.
115. **RIZZOLI R (1996).** Parathyroid hormone-related protein. An analog of parathyroid hormone involved in regulation of growth, development, and gestation. *Rev Rhum Engl* ; 63 : 79- 82.

116. **Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. (2008).** L'hypocalcémie néonatale, Néonatal hypocalcemia, archives de pédiatrie 15 (5), p 645-647.
117. **Prendiville S, Burman KD, Wartofsky L, Ringel MD, Sessions RB.** Evaluation and treatment of post-thyroidectomy hypocalcemia. The Endocrinologist. 8: 34-40 1998;
118. **SAINT-JEAN E (2004).** La calcémie : trouver le juste milieu. Le Clinicien ; 19 (11) : 71-3.
119. **BRESSON JL, REY J (2001).** Femmes enceintes et allaitantes in «Apports nutritionnels conseillés pour la population française, Martin A., coordonnateur » édition Tec & Doc p 293-305.
120. **Zeghoud F, Garabedian M, Jardel A, Bernard N, Melchior J.** [Administration of a single dose of 100,000 U.I. of vitamin D3 in the pregnant woman in winter. The effect on blood calcium level of the newborn infant]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1988; 17(8):1099-1105.
121. **BRESSON JL, REY J (2001).** Femmes enceintes et allaitantes in «Apports nutritionnels conseillés pour la population française, Martin A., coordonnateur » édition Tec & Doc p 293-305.
122. **BARRETT J.F., WHITAKER P.G., WILLIAMS J.G., LINDJ M., 1994.** Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. Br. Med. J.,309, 79-82.
123. **WHITTAKER PG., LIN T., WILLIAMS JG, 1991.** Iron absorption during normal human pregnancy : a study using stable isotopes. Br Med J 65: p 45-63.
124. **RONNENEBERG AG., WOOD RJ., WANG X., XING H., CHEN D. & coll., 2004.** Periconception hemoglobin and ferritin concentrations are related with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. J Nutr.; 134: p 2586-91.
125. NIH: Office of Dietary Supplements. Nutritional Institutes of Health (2011). Dietary Supplement Fact Sheet: Calcium. Available at: <http://ods.nih.gov/factsheets/calcium/>.

126. **Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmeyr J, Nguyen TN, Campodonico L. et al.** World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639–649. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.068. [PubMed] [Cross Ref]
127. **Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L.** Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (8):CD001059.
128. **UNICEF/UNU/OMS (1999).** Composition of a multi-micronutrient supplement to be used in pilot programmes among pregnant women in developing countries. Rapport d'atelier. New York, UNICEF.
129. **BHUTTA, et al (2008).** Maternal and child Undernutrition 3 what works? Intervention for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*; 371: 417-40.
130. Brochures réactifs. Vitamin D3 (25-OH) cobas®. Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim. 2010, V 8 Français.
131. Brochures réactifs. Roche Diagnostics Elecsys® 25-OH vitamin D3. 10 000 BIO N°76, 2007.
132. **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.
133. **Haroon M, Regan MJ.** Vitamin D deficiency: the time to ignore it has passed. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2010; 13: 318R323.
134. **De jaeger C, Cherin P.** Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. *Médecine et Longévité* 2010; 2: 182- 199.
135. **Brochures réactifs.** Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim.

136. **Brochures réactifs.** Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE 19714, USA.
137. **Zeghoud F, Thoulon JM, Gillet JY, Chabert P, Garabedian M.** Effet de l'ensoleillement sur le statut vitaminique D de la femme enceinte en France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991 ; 20 : 685-90.
138. **Rideau F, Allisy C, Girard O, Michel F, Sommier M, Wipff J.** vitamine D et grossesse : intérêt d'une dose unique au troisième trimestre. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986 ; 81 : 365-7.
139. **Hellouin de Ménibus C, Mallet E, Hénocq A, Lemeur H, Lhostis C.** Hypocalcémie néonatale. Résultats de la supplémentation de la mère en vitamine D. Etude portant chez 13 377 nouveau-nés. *Bull Acad Natl Med* 1990 ; 174 : 1051-60.
140. **Salle B, David L, Glorieux F.** Métabolisme minéral et vitaminique D chez la femme enceinte et le fœtus. *Sem Hop Paris* 1983 ; 2 : 383-9
141. **Paunier L, Lacourt G, Pilloud P, Schlaeppli P, Sizonenko P.** 25-Hydroxyvitamin D and calcium levels in maternal, cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. *Hel Paediat Acta* 1978 ; 33 : 95-103.
142. **Schauberger CW, Pitkin RM (1979) Maternal-perinatal calcium relationships.** *Obstet Gynecol* 53: 74-76.
143. **Nong Libend ,G .,2003 .**Évaluation métabolique du nouveau-né (0-7jours) : Glycémie, Calcémie ,Natrémie, Kaliémie .Thèse de doctorat , Université du Mali Bamako .
144. **Aggarwal R et Updhyay M., oct ,2001 .** Hypocalcémie in new born Indian *J pediatr*, New Delhi, Indian. 68(10), p 73-95.
145. **Meulmeester JF, van den Berg H, Wedel M, Boshuis PG, Hulshof KF, Luyken R.** Vitamin D status, parathyroid hormone and sunlight in Turkish, Moroccan and Caucasian children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr.* 1990 Jun;44(6):461-70.

146. Lehtihets S.
Statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées de la localité de Douéra. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université de Blida, 2012,155p.
147. **Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, Bahiri R, Abougal R, Hajjaj-Hassouni N.** High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum.*2009; 38: 444-51
148. **Meddeb H, Sahli ,M.Chahed, J. Abdelmoula et al.** Vitamin D Deficiency in Tunisia *Osteopros Int.* 2005; 16: 180-3
149. **Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes. Surg.* **2008**; 18: 145-50.
150. **Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, et al.** Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. *J Endocrinol Invest* **2007**; 30: 653-8.
151. **Bouvard B, Annweiler C, Sallé A et al.** Extra skeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 10- 16.
152. **Wortsman J, Matsuaka LY, Chen TC, et al.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* **2000**; 117: 690-3.
153. Salle B. Calcium et vitamine D. Conséquences d'une carence, d'un excès en calcium et en vitamine D et intérêt d'une sup- plémentation systématique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997 ; 26 : 67-70.
154. **Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cipolloni C.** Intact Parathyroïd Hormone 159
levels during pregnancy, in healthy term neonates and in hypocalcemic preterm infants. *Act Paediatr Scand* 1991 ; 80 : 36-41.

155. **Souberbielle JC, Porquet D.** Les outils de l'exploration du métabolisme phosphocalcique et du métabolisme osseux. *Med Nutr* 1998 ; 2 : 57-75
156. **Grover SR, Morley R. (2001).** Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. *Med J Aust*; 175:251-2.
157. **Brooke DG, Brown IRF, Bone CDM, and al. (1980).** Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280:751– 4.
158. **Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, and al. (1997).** Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*; 65:771-8.
159. **Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. (1981).** Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*; 12:155– 61.
160. **Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. (1988).** Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian J Med Res*; 88:488 –92.
161. **Congdon P, Horsman A, Kirby PA, and al. (1983).** Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *BMJ*; 286:1234 –5
162. **Mallet E, Gugi B, Brunelle P, and al. (1986).** Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol*; 68:300–4.
163. **Datta S,, Alfaham M,, Davies DP, and al. (2002).** Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population: an interventional study. *Br J Obstet Gynecol*; 109:905–8.
164. **Okonofua F, Houlder S, Bell J, Dandona P. (1986).** Vitamin D nutrition in pregnant Nigerian women at term and their newborn infants. *J Clin Pathol*; 39:650–3.
165. **Okonofua F, Menon RK, Houlder S, and al. (1986).** Parathyroid hormone and neonatal calcium homeostasis: evidence for secondary hyperparathyroidism in the Asian neonate. *Metabolism*; 35:803–6.

166. **Merewood A, Mehta SD, Grossman X, and al. (2010).** Widespread vitamin D deficiency in urban Massachusetts newborns and their mothers. *Pediatrics*; 125:640-7.
167. **Institute of Medicine Food and Nutrition Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Dietary reference intakes for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D, and fluoride** Washington 1997; 263–285.
168. **World Bank. (2002).** World Development Indicators. Internet: <http://www.worldbank.org/data/wdi2002/pdfs/tables/203-13.pdf> (accessed 20 July 2004).
169. **Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (2000).** Nelson Text book of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company;. 223-226.
170. **Behrman RE, Kliegman RM. (1998).** Nelson – essentials of pediatrics. 3rd ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company;. 82-83.
171. **Emmen JM, Wielders JP, Boer AK, van den Ouweland JM.** The new Roche vitamin D Total assay: fit for its purpose? *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50:1969-72
172. **Abdel-Wareth L, Haq A, Turner A, Khan S, Salem A, Mustafa F, Hussein N et al.** Total vitamin D assay comparison of the Roche Diagnostics “Vitamin D total” electrochemiluminescence protein binding assay with the Chromsystem HPLC method in a population with both D2 and D3 forms of vitamin D. *Nutrients* 2013; 5:971-80
173. **Cashman K, Kiely M, Kinsella M, Durazo-Arvizu R, Tian L, Zhang Y, Lucey A, Flynn A, Gibney MJ, Vesper H.** Evaluation of vitamin D standardization program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program’s potential for national nutrition and health surveys. *Am J Clin Nutr* 2013 doi: 10.3945/ajcn.112.057182

ANNEXE I – GLOSSAIRE

- La **vitamine D** est aussi appelée **calciférol**, terme générique qui désigne aussi bien l'ergocalciférol (vitamine D2 issue des plantes) que le cholécalciférol (vitamine D3, version animale et humaine). Elle constitue la forme de stockage de ce stéroïde. Il s'agit d'un composé inactif qui nécessite deux hydroxylations successives en position 25 puis en position 1 pour devenir actif. On ne sait pas doser la vitamine D de l'organisme sous cette forme.
- Le terme **calcidiol** ou encore **calcifédiol** désigne la **25-hydroxyvitamine D** ou **25(OH)D**, qu'elle soit D2 (ergocalcidiol ou ergocalcifédiol) ou D3 (cholécalcidiol ou cholécalcifédiol). Il s'agit de la forme circulante ; elle est inactive et à demi-vie longue. On dose la 25(OH)D lorsque l'on veut connaître les réserves de l'organisme en vitamine D, dont elle est un bon reflet.
- Le terme **calcitriol**, ou **vitamine D activée**, désigne la **1,25-dihydroxyvitamine D** ou **1,25(OH)2D**, qu'elle soit d'origine D2 (ergocalcitrinol) ou D3 (cholécalcitrinol). Il s'agit de la forme activée, dont la demi-vie est courte, qui est fabriquée selon les besoins du moment. Son dosage n'a pas sa place en médecine générale.
- **Calcium hydroxyapatite** ou $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: l'hydroxyapatite est la principale composante minérale de l'émail dentaire, et l'os.
- **DBP** ou **vitamin D binding Protein** : il s'agit de la protéine de transport sanguine de la vitamine D et de ses dérivés, à savoir 25(OH)D et 1,25(OH)2D. Certains auteurs y font référence sous le sigle VDBP.
- **25-hydroxylase** : il s'agit de l'enzyme hépatique permettant l'hydroxylation de la vitamine D en 25 hydroxy vitamine D.
- **1-alpha-hydroxylase** : il s'agit de l'enzyme permettant la transformation de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D, c'est-à-dire en vitamine D activée.
- **24-hydroxylase**: enzyme catabolisant la 1,25(OH)2D (et dans une moindre mesure la 25(OH)D). Le catabolisme se fait en 5 étapes, la 24-hydroxylase est la première étape.
- **HGPO** : Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, il n'est pas systématique. Il est proposé uniquement si on considère qu'il y a un facteur de risque de présenter un diabète gestationnel

ANNEXE II – TESTS DIAGNOSTIQUES DU DIABETE GESTATIONNEL

HGPO 100g	Critères CC, validés par	Critères NDDG
Glycémie à jeun (g/L)	0,95	1,05
Glycémie à 1h (g/L)	1,80	1,90
Glycémie à 2h (g/L)	1,55	1,65

HGPO 75 g	Critères ADA	Critères OMS
Glycémie à jeun (g/L)	0,95	1,10
Glycémie à 1h (g/L)	1,80	-
Glycémie à 2h (g/L)	1,55	1,40