

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Carole CORSET
Née Bouniou le 31 mars 1982
à Romorantin-Lanthenay

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2013

LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DES FEMMES ENCEINTES
ACCOUCHANT AU CHROMORANTIN LANTHENAY : UNE PREVALENCE
INFERIEURE A 50 % ET DES PRATIQUES HETEROGENES EN LIEN AVEC DES
RECOMMANDATIONS TROP DIVERSES VOIRE CADUQUES ?

Jury

Président de Jury : Madame le Professeur Anne Marie LEHR-DRYLEWICZ.
Membres du jury : Monsieur le Professeur François LABARTHE.
Monsieur le Professeur Franck PERROTIN.
Madame le Docteur Marie Hélène DORMEVAL.

RESUME EN FRANÇAIS :

INTRODUCTION. En France, la supplémentation en vitamine D de la femme enceinte est recommandée, de façon systématique ou ciblée aux patientes à risque d'hypovitaminose D, dans le but de diminuer la fréquence des hypocalcémies néonatales précoces et tardives. Nous avons voulu faire un état des lieux local de cette supplémentation en en déterminant sa prévalence, sa modalité de prise et de potentiels facteurs l'influençant, et en inscrivant cette analyse dans de nouvelles perspectives après revue bibliographique.

MATERIEL ET METHODE. Etude descriptive prospective quantitative sur la population des femmes accouchant au CH Romorantin-Lanthenay du 01/10/2012 au 31/03/2013 interrogées par questionnaire éventuellement complété par consultation du dossier médical.

RESULTATS. La supplémentation en vitamine D durant la grossesse avait une prévalence de 46%, le plus souvent par une dose unique, statistiquement plus fréquente lorsque la grossesse était suivie par un gynécologue (RR=1,77) ou une sage-femme (RR=2,58) que lorsqu'elle était suivie par un médecin généraliste, et pour la période d'accouchement « janvier-février-mars » selon le praticien faisant le suivi, mais non statistiquement plus fréquente en présence des autres facteurs de risque d'hypovitaminose D.

CONCLUSION. On peut se demander si les recommandations actuelles françaises par leur diversité et parfois leur manque de clarté n'entraînent pas des différences de prise en charge selon le professionnel faisant le suivi de grossesse. De plus, notre revue bibliographique nous a montré que l'hypovitaminose D maternelle est fréquente même sans facteurs de risque, qu'elle peut être liée à des pathologies chez la mère et sa descendance inconnues jusqu'alors et que des doses plus élevées qu'actuellement recommandées semblent nécessaires pour la prévenir. Il paraît donc primordial que nos sociétés savantes françaises se positionnent prochainement et selon l'avancement des essais thérapeutiques sur la supplémentation en vitamine D durant la grossesse.

TITRE EN ANGLAIS :

VITAMIN D SUPPLEMENTATION OF PREGNANT WOMEN WILL DELIVER AT ROMORANTIN-LANTHENAY HOSPITAL : A PREVALENCE LESS THAN 50% AND HETEROGENEOUS PRACTICES RELATED TO TOO VARIOUS OR EVEN OBSOLETE RECOMMENDATIONS ?

RESUME EN ANGLAIS :

INTRODUCTION. In France, the vitamin D supplementation during the pregnancy is recommended systematically or just for women with hypovitaminosis D risk factors, in the purpose of decrease the frequency of early and late neonatal hypocalcemia.

We wanted to do a local current situation of this supplementation with determining her prevalence, her intake method and potential factors influencing and with being part of new prospects after bibliographic research.

MATERIAL AND METHOD. We have made an observational prospective quantitative study in the pregnant women which will deliver at the hospital of Romorantin-Lanthenay between the 2012/10/01 and the 2013/03/31, asked with questionnaire and if needed completed by viewing medical records.

RESULTS. The prevalence of vitamin D supplementation was 46%, more often with a unique intake at the 3rd trimester, statistically more often when the pregnancy was followed by gynecologists (RR=1,71) or midwives (RR= 2,58) than by general practitioners, statistically more often when the delivery was in the period "January-February-March" according to the practitioner, but no statistically more often when other hypovitaminosis D risk-factors existed.

CONCLUSION. We can wonder if the actually French recommendations, by their diversity and indistinctness lead to different coverages according to practitioner following the pregnancy. Furthermore, our bibliographic research has showed that maternal hypovitaminosis D is frequent during pregnancy even if there is no risk-factors, that she could be responsible to mother and offspring outcomes unknown before and that doses more higher than actually recommended are necessary to prevent her. It seems so essential that learned societies give new recommendations according to new RCT which will be realized.

MOTS CLES :

Vitamine D, supplémentation, hypovitaminose D, grossesse, femmes enceintes, insuffisance, carence, descendance.

Vitamin D supplementation, hypovitaminosis D, pregnancy, pregnant, insufficiency, deficiency, offspring.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.
BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.
CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.

LANSAC

J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER -
E/H. METMAN

J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD

Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J.
THARANNE

J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine

d'urgence

	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et
		Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence		
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la
		Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la
Reproduction		
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique :
addictologie
BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de
Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric Physiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de
Communication
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques
MARUANI Annabel Dermatologie
MM. PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé
M. TERNANT David Pharmacologie – toxicologie
Mme VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M. VOURC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes BOIRON Michèle Sciences du Médicament
ESNARD Annick Biologie cellulaire
M. LEMOINE Maël Philosophie
Mme MONJAUZE Cécile Sciences du langage - Orthophonie
M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes HUAS Caroline Médecine Générale
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

M. ROBERT Jean Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM
930		
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM
930		
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Un grand merci au docteur Marie Hélène Dormeval pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour m'avoir aidé à réaliser cette étude ; à Joelle Berlu, cadre du service gynécologie obstétrique, pour son implication totale, aux sage-femmes et aux secrétaires du service sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé et avec les aides-soignantes et ASH pour leur accueil chaleureux ; à Hélène Emmendoerffer et Gaëlle Desombre au service qualité pour leur aide à l'utilisation de Sphinx et leur disponibilité ; à la direction de l'hôpital de Romorantin-Lanthenay pour les moyens mis à disposition.

Merci également au Dr Marc François Payan dont les constats cliniques sont à l'instigation de ce travail.

Pour leur soutien durant ce travail de thèse mais aussi durant ces longues années d'étude, merci à mes parents, beaux parents, famille et amis qui se reconnaîtront ici et en premier lieu et avant tout à Cyril, dont la patience et le soutien sans faille, aidé plus récemment des sourires de Messan, ont été les conditions *sine qua non* à l'aboutissement de ces années d'étude et de ce travail de thèse.

A l'initiative de ce travail, la remarque d'un maître de stage médecin généraliste sur la découverte de plusieurs cas de carence sévère en vitamine D lors du bilan de début de grossesse chez des femmes jeunes, parfois voilées mais pas toujours, avec des difficultés à rétablir un taux de vitamine D convenable malgré une supplémentation active, bien loin des recommandations actuelles. Se posait alors spontanément la question des conséquences pour la future maman et son bébé, notamment sur les risques d'une ostéoporose future ou d'un rachitisme chez le nouveau-né.

Après revue bibliographique et discussion avec le Dr Marie Hélène Dorneval, chef de service de gynécologie obstétrique du Centre hospitalier de Romorantin-Lanthenay, sous-préfecture du Loir et cher, il nous a semblé intéressant de faire un état des lieux des pratiques locales concernant la supplémentation en vitamine D durant la grossesse en confrontation aux recommandations actuelles et d'inscrire cette analyse dans de nouvelles perspectives après revue bibliographique des études portant sur la prévalence de l'hypovitaminose D, ses facteurs de risque, ses conséquences cliniques et les enjeux de sa supplémentation durant la grossesse.

I. INTRODUCTION.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE : SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DE LA FEMME ENCEINTE, CONTEXTE ET

ENJEUX.....p.16

A. PREREQUIS PHYSIOLOGIQUES.....p.16

1. LA VITAMINE D, METABOLISME.....p.16

a) Mode endocrine.....p.17

b) Mode autocrine.....p.18

2. CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE.....p.18

a) Métabolisme calcique.....p.18

b) Vitamine D.....p.19

B. LE STATUT VITAMINIQUE D.....p.20

1. LE DOSAGE DE 25OHD.....p.20

2. LES VALEURS DE REFERENCE.....p.21

C. L'HYPOVITAMINOSE D.....p.21

1. PREVALENCE.....p.21

a) Dans la population générale.....p.21

b) Dans la population féminine.....p.22

c) Chez les femmes enceintes.....p.23

2. FACTEURS DE RISQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES.....p.24

3. CONSEQUENCES CLINIQUES.....p.25

a) Dans la population générale.....p.25

b) Durant la grossesse.....p.27

• Pour la femme enceinte.....p.27

• Pour la descendance.....p.31

D. LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D.....p.34

1. COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET MEDICAMENTS SUPPLEMENTANT.....p.34

2. SON UTILISATION.....p.34

a) Effets indésirables.....p.34

b) Précautions d'emploi.....p.34

c) Contre-indications.....p.36

3. LES RECOMMANDATIONS DE SUPPLEMENTATION....p.36

a) Dans la population générale.....p.36

b) Durant la grossesse, des recommandations relativement diverses.....p.37

• GRIO.....p.37

• HAS.....p.37

• PNNS.....p.38

	• <u>CNGOF</u>	p.39
	• <u>Bref</u>	p.40
c)	EBM et perspectives de nouvelles recommandations	p.40
	• <u>Des recommandations et des pratiques actuelles inadéquates</u>	p.40
	• <u>Quelle dose pour un taux de vitamine D optimal ?</u> ...p.41	
	• <u>Précautions</u>	p.42
E.	JUSTIFICATION DE NOTRE ETUDE	p.43
II.	MATERIEL ET METHODE	p.43
	A. MATERIEL	p.43
	1. TYPE D'ETUDE.....	p.43
	2. POPULATION.....	p.43
	3. OBJECTIF.....	p.43
	4. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	p.44
	5. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES ET LEUR JUSTIFICATION.....	p.44
	B. METHODE	p.45
	1. MODE DE RECUEIL DES DONNEES.....	p.45
	2. DIFFUSION DE L'INFORMATION.....	p.46
	3. ANALYSE DES RESULTATS.....	p.47
III.	RESULTATS	p.47
	A. PREVALENCE DE LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D	p.47
	B. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	p.48
	1. MODE DE PRISE DE LA VITAMINE D.....	p.48
	2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES.	p.49
	a) Phototype.....	p.49
	b) Port de vêtements couvrants la tête et les extrémités.....	p.49
	c) Accouchement récent (avec allaitement de plus de 3 mois).....	p.50
	3. SUIVI DE GROSSESSE.....	p.50
	4. MOIS/PERIODE D'ACCOUCHEMENT.....	p.51
	C. ANALYSE DES RESULTATS	p.51
	1. PHOTOTYPES ET SUPPLEMENTATION.....	p.51

2. PORT DE VETEMENTS COUVRANTS ET SUPPLEMENTATION.....	p.53
3. ACCOUCHEMENT RECENT ET SUPPLEMENTATION.....	p.53
4. PROFESSIONNEL SUIVANT LA GROSSESSE ET SUPPLEMENTATION.....	p.54
5. MOIS/PERIODE D'ACCOUCHEMENT ET SUPPLEMENTATION.....	p.55
6. SUPPLEMENTATION SELON LE PROFESSIONNEL FAISANT LE SUIVI DE GROSSESSE.....	p.56
a) Médecins généralistes.....	p.56
• <u>Supplémentation et phototype.....</u>	p.56
• <u>Supplémentation et port de vêtements couvrants.....</u>	p.57
• <u>Supplémentation et accouchement récent.....</u>	p.57
• <u>Supplémentation et mois/période d'accouchement...p.57</u>	
b) Gynécologues.....	p.58
• <u>Supplémentation et phototype.....</u>	p.58
• <u>Supplémentation et port de vêtements couvrants.....</u>	p.60
• <u>Supplémentation et accouchement récent.....</u>	p.60
• <u>Supplémentation et mois/période d'accouchement..p.60</u>	
c) Sage-femmes	p.61
• <u>Supplémentation et phototype.....</u>	p.61
• <u>Supplémentation et port de vêtements couvrants....p.63</u>	
• <u>Supplémentation et accouchement récent.....p.63</u>	
• <u>Supplémentation et mois/période d'accouchement...p.64</u>	

IV. DISCUSSION.

A. DETERMINATION DE LA PREVALENCE LOCALE DE LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DURANT LA GROSSESSE : UN OBJECTIF ATTEINT MALGRE QUELQUES INCERTITUDES.....	p.65
1. MOINS D'UNE FEMME SUR 2 SUPPLEMENTEE.....	p.65
2. UN RESULTAT A PONDERER.....	p.65
B. LA DOSE AU 3 ^{ème} TRIMESTRE DE GROSSESSE PREFEREE.....	p.66
C. RECHERCHE DE FACTEURS INFLUENCANT CETTE SUPPLEMENTATION.....	p.66
1. PAS D'INFLUENCE DU PHOTOTYPE, DE L'EXISTENCE DE PORT DE VETEMENTS COUVRANTS NI D'UN ACCOUCHEMENT RECENT : UN RESULTAT DIFFICILE A EXPLOITER.....	p.66

2.	INFLUENCE DE LA PERIODE D'ACCOUCHEMENT, UN BIAISE ?.....	p.67
3.	INFLUENCE DU PROFESSIONNEL FAISANT LE SUIVI DE GROSSESSE.....	p.68
	a) Professionnel faisant le suivi de grossesse : un critère difficile à préciser mais au final assez proche des données nationales récentes.....	p.68
	b) Une prévalence de supplémentation faible chez les médecins généralistes.....	p.69
	c) Supplémentation en vitamine D plus fréquente quand la grossesse est suivie par une sage-femme ou un gynécologue, biais d'étude ou réalité de terrain ?.....	p.70

V.	CONCLUSION.....	p.72
----	-----------------	------

	ANNEXES.....	p.74
--	--------------	------

	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	p.83
--	----------------------------------	------

I. INTRODUCTION

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE : SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DE LA FEMME ENCEINTE : CONTEXTE ET ENJEUX

A. PREREQUIS PHYSIOLOGIQUES

1. LA VITAMINE D, METABOLISME

Identifiée en 1919 par Sir Edward Mellanby et Mc Collum comme étant la vitamine antirachitique, ce n'est qu'en 1932 que sa structure et sa production par les UV sont découvertes par Windaus. Elle sera synthétisée pour la première fois en 1952 par Woodward (prix Nobel de chimie en 1965)(1), ce qui permettra aux nouvelles générations d'enfants de les préserver de l'historique huile de foie de morue, dont d'ailleurs le contenu en vitamine D d'une cuillère à café, d'au minimum 400UI (10 µg) de vitamine D est à la base de la détermination des besoins quotidiens en vitamine D.

La vitamine D, dont la dénomination « vitamine » et largement inappropriée puisque pouvant être synthétisée par l'organisme humain, regroupe indifféremment le cholécalciférol ou vitamine D3 d'origine humaine ou animale et l'ergocalciférol ou vitamine D2 d'origine végétale, les spécialités médicamenteuses contenant l'une ou l'autre. (Annexe 1)

La vitamine D2 est présente dans les champignons, les levures, les céréales. La vitamine D3 est présente dans les huiles de foie de certains poissons (thon, flétan, sardine, morue, etc...) mais est surtout synthétisée par l'épiderme, à partir du 7-dehydrocholesterol sous l'action de rayonnements UVB (longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm) en pré vitamine D3.(2) En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de pré vitamine D3 est transformé en composé inactif, empêchant une intoxication.

Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation ou la supplémentation, la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamin D Binding Protein (DBP) jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25-hydroxyvitamine D (25OHD) (3). Cette hydroxylation, très peu régulée (plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus la 25OHD sérique augmente) aboutit à la formation de 25OHD dont la demi vie est de l'ordre de 3 semaines, représente le stock de réserve de vitamine D et sa concentration sérique représente, par consensus, le statut vitaminique D d'un individu. Elle est aussi stockée dans les tissus adipeux et les muscles pour de très longues périodes de temps.(4)

Elle est à nouveau transformée, en majorité au niveau rénal dans les cellules du tubule proximal rénal mais également dans de très nombreux autres tissus, en 1,25dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) ou calcitriol, le métabolite actif, de demi vie courte, environ 4 heures, sous l'action de l'enzyme 1 alpha-hydroxylase.

On décrit 2 modes d'action du calcitriol :

- Endocrine, via la 1,25OHD₂ circulante synthétisée dans le rein.
- Autocrine, via la 1,25OHD₂ synthétisée localement dans de très nombreux autres tissus.

a) Mode endocrine (Annexe 2)

L'hydroxylation par la 1 alpha-hydroxylase est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. En particulier, elle est stimulée par la PTH et inhibée par le FGF23 produit par les ostéocytes et ostéoblastes, et par le calcitriol lui-même.

Le calcitriol ainsi formé, agissant comme une « hormone », va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol des cellules. Ce mécanisme hormonal est la base des effets classiques phosphocalciques et osseux de la vitamine D. Il s'agit d'effets génomiques où, une fois qu'il a lié le calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) stimulant ou inhibant ainsi la synthèse des protéines.(5) Les principaux tissus cibles du calcitriol circulant sont la cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate, l'ostéoblaste où il stimule la synthèse du RANKL, une cytokine dont le rôle dans la résorption osseuse est fondamental, et les parathyroïdes où il contrôle la sécrétion de PTH. Ces différents effets sont nécessaires à la minéralisation osseuse.

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via la formation de composés hydroxylés sur le carbone 24 grâce à une 24-hydroxylase dont l'expression dans le tubule proximal est stimulée par le FGF23 et le calcitriol.

Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies) où la concentration plasmatique de calcitriol est élevée permettant d'augmenter la fraction de calcium et de phosphate absorbée par rapport à la quantité ingérée. Cela favorise un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permet la minéralisation osseuse.

Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte.(6) Ceci est particulièrement fréquent lorsque ce déficit est associé à une malabsorption. Lorsque ce déficit est moins profond, il y a peu de troubles de minéralisation mais la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit induisent une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux (et les ostéoclastes qui augmentant la mobilisation du calcium par le squelette) ce qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé. (7)

b) Mode autocrine

L'hydroxylation « périphérique » (non rénale) sur le carbone 1 est, elle, indépendante de la régulation phosphocalcique. Elle peut exister dans de très nombreux tissus pouvant exprimer à la fois le VDR et la 1 alpha-hydroxylase. La 25OHD pénètre dans les cellules de ces tissus et y est hydroxylée en 1,25OH₂D qui exerce ensuite localement (de manière autocrine) des effets génomiques après liaison au VDR et formation d'un complexe avec RXR (comme pour les effets classiques décrits plus haut). Le calcitriol formé dans ces tissus ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique sauf dans certaines situations pathologiques (ex : la sarcoïdose est souvent associée à une hypercalcémie provenant de l'activité de la 1 alpha-hydroxylase dans les macrophages). Ce mécanisme est la base de très nombreux effets potentiels dits « non classiques » de la vitamine D et des VDRE ont été identifiés sur environ 300 gènes (8). Une figure en annexe 2 illustre les localisations des tissus pouvant exprimer le VDR avec les potentielles manifestations cliniques en découlant.

Plus récemment des effets non génomiques de la vitamine D ont été identifiés. Le calcitriol circulant est en effet capable de se lier à des protéines membranaires mal identifiées (incluant probablement des variants du VDR) sur certaines cellules et induire des réactions enzymatiques et des modifications du flux de calcium intracellulaire dans les tissus concernés.

Enfin, on peut noter que différents polymorphismes des gènes codant pour la DBP, la 1, alpha-hydroxylase, le VDR et la 24hydroxylase ont été décrits et qu'ils ont probablement une influence significative sur le métabolisme et les effets de la vitamine D. (1)

2. CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE

a) Métabolisme calcique

Avant la naissance à terme, le fœtus accumule près de 30 g de calcium et 15g de phosphore. L'accrétion calcique se fait essentiellement en fin de grossesse (20g de calcium et 10g de phosphore) et on estime qu'elle est de l'ordre de 200mg/jour au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. Les recommandations concernant l'apport calcique au cours de la grossesse varient d'un pays à l'autre et se situent entre 750 et 1200mg/jour de calcium élément. (10) Elles sont du même ordre de grandeur pour la lactation, afin de compenser les 200-300 mg/jour sécrétés dans le lait.

L'absorption du calcium augmente très tôt au cours de la grossesse. Le pourcentage absorbé, de l'ordre de 33% avant, atteint 54% au cours du 3^{ème} trimestre de gestation soit environ 600mg/jour de calcium élément, une quantité largement suffisante pour les besoins du fœtus même en tenant compte de l'accroissement de l'excrétion urinaire (augmentation de la calciurie à son maximum à 32SA. (11) L'absence de toute variation significative de la densité osseuse maternelle démontre bien que les réserves n'ont pas été mises à contribution. Au cours de la lactation, l'absorption du calcium retourne à des valeurs comparables à celles qui précèdent la grossesse, son excrétion urinaire diminue alors que les réserves minérales osseuses, particulièrement des os trabéculaires sont mobilisées. L'administration d'un supplément calcique n'a aucun effet sur l'évolution de la densité osseuse ni sur la teneur en calcium du lait. Après le sevrage, la déminéralisation osseuse se corrige spontanément et complètement comme le suggère le fait que ni la durée de l'allaitement ni le nombre d'enfants ainsi alimentés ne constituent un facteur de risque d'ostéoporose ultérieure. Les besoins du fœtus sont donc couverts par l'augmentation de l'absorption intestinale durant la grossesse et ceux de la lactation par la mobilisation réversible du calcium osseux et la réduction de ses pertes urinaires.(12)

Le CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français) conclue donc qu'il est donc inutile de recommander aux femmes en bonne santé enceintes ou allaitantes d'augmenter leur apport alimentaire qui est de l'ordre de 900-1100 mg/jour dans notre pays surtout si leur consommation de lait et produits laitiers est quotidienne. (13)

b) Vitamine D

Durant la grossesse, la concentration sérique de 25OHD est identique ou plus basse que celle chez la femme non enceinte, mais diminue significativement en fin de grossesse surtout si la mère ne reçoit pas de vitamine D, sans que l'on ait pu démontrer que la grossesse par elle-même modifie l'hydroxylation hépatique de la vitamine D. (14)

La concentration plasmatique de 1,25OH₂D circulante augmente dès le début de grossesse pendant le 1^{er} et 2^{ème} trimestre associée à une augmentation de la DBP mais la 1,25OH₂D libre n'augmente que durant le 3^{ème} trimestre. (15) L'augmentation de la synthèse rénale de 1,25OH₂D reste à démontrer mais il existe une synthèse extrarénale notamment dans les cellules déciduales placentaires. (16) Il n'existe pas de corrélation entre le taux sérique de 1,25OH₂D maternel et fœtal à la naissance, le composé tri hydroxylé ne franchissant pas, ou mal, la barrière placentaire. La régulation de sa synthèse est donc propre à l'unité foetoplacentaire.

A l'inverse du calcium et du phosphore, la concentration de la 25OHD du fœtus et du nouveau-né à la naissance dans le cordon est nettement inférieure à celle dans le sang de la mère. Mais la concentration de 25OHD du cordon est très bien corrélée avec la concentration chez la mère supposant à la fois une diffusion aisée de ce métabolite à travers le placenta et une dépendance maternelle du fœtus quant à ses réserves de vitamine D. (15) (17)

Sous les latitudes européennes et françaises en particulier, l'exposition solaire peut être faible et l'alimentation de l'adulte n'est pas systématiquement supplémentée en vitamine D comme cela est le cas dans les pays nordiques ou aux USA, avec une supplémentation du lait et des produits laitiers. Les femmes enceintes présentent donc 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 aussi ensoleillées que Nice ou Marseille. Or il existe une relation entre ce mauvais statut vitaminique et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale précoce et tardive. (13). Une carence sévère avec un taux plasmatique de 25OHD inférieur à 25 mmol/L entraîne de troubles osseux graves avec rachitisme chez le nouveau-né et l'adaptation néonatale du métabolisme calcique est perturbée avec une hypocalcémie néonatale sévère et durable et risque de convulsions. La supplémentation en vitamine D 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 où la fréquence chute de 7,7 à 2,4%. (13)

B. LE STATUT VITAMINIQUE D

Comme vu précédemment, le taux de 25OHD circulante est un reflet fidèle de l'imprégnation vitaminique D.

1. LE DOSAGE

Le dosage de la 25OHD sérique peut se faire en utilisant plusieurs techniques de dosage. Les méthodes de détermination de la 25OHD ont évolué au cours des 40 dernières années passant de l'utilisation de la protéine de liaison et des immuno-essais à la chromatographie à haute performance associée plus récemment à la spectrométrie de masse. L'inexactitude et l'imprécision de chaque méthode ainsi que les variations inter laboratoires rendent difficiles l'interprétation clinique du statut vitaminique D. Le programme de qualité externe DEQAS qui répertorie les résultats de plus de 600 laboratoires pratiquant 12 méthodes de dosage, illustre la diversité des résultats.(1)

Le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) recommande *de doser la 25OHD dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25OHD pour une prise en charge adaptée (...), pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation. (...). Parmi ces situations, on peut inclure tous les sujets ayant :*

- *Une exposition solaire nulle ou quasi nulle*
- *Des chutes à répétition*
- *Une ostéoporose avérée*

- Une maladie favorisant l'ostéoporose (polyarthrite rhumatoïde, MICI, hyperthyroïdie, maladie de Cushing, malabsorptions, ménopauses précoces et/ou chirurgicales, aménorrhées prolongées, conduites addictives (alcool, tabac, toxicomanies...))
- Des médicaments inducteurs d'ostéoporose (corticothérapie au long cours, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, héparines au long cours, antiaromatases utilisés dans le traitement du cancer du sein, analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate et endométriose)
- Une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence (hépatopathies, néphropathies, BPCO, insuffisance cardiaque/respiratoire, cancers, diabète, obésité, maladies auto immunes. On en rapprochera les femmes enceintes devant accoucher à l'hiver ou au printemps.

2. LES VALEURS DE REFERENCE

Les seuils recommandés par une majorité d'experts et notamment par le GRIO sont les suivants (18) :

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	<10	<25
Insuffisance vitaminique D	10 à <30	25 à <75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	>150	>375

Ces valeurs de référence proviennent de vastes études cliniques et d'essais thérapeutiques (19, 20, 21, 22) et sont établies, selon les études, en fonction de critère clinique (fréquence des chutes chez le sujet âgé (23,22), fréquence des fractures (23, 19, 20), présence de rachitisme.(7)) ou biologique (marqueurs biologiques du remodelage osseux (24,25), absorption intestinale du calcium (26), élévation de la PTH le plus souvent (27,28,29,30)) toujours en lien avec les rôles avérés de l'insuffisance en vitamine D et ayant une imputation clinique pratique.

Il n'y a actuellement pas de consensus parfait sur ces valeurs de référence, avec des variations notamment selon quelles conséquences cliniques on souhaite prendre en compte.

Par ailleurs, les apports calciques moyens des populations sont également à prendre en compte selon certains experts, notamment lorsqu'on considère la norme du taux de 25OHD en

fonction de la PTH. Schématiquement la valeur seuil de 25OHD qui n'est plus responsable d'élévation de la PTH est aux alentours de 20 ng/mL (50 nmol/L) lorsque les apports calciques moyens sont de l'ordre de 1200-1500mg/j et de 30-32 ng/mL (75-80 nmol/L) lorsqu'ils sont de l'ordre de 700-1000 mg/j.(7)

Durant la grossesse, la relation entre élévation de la PTH et taux de 25OHD est plus faible qu'en dehors de la grossesse et n'est pas une bonne approche pour la définition des valeurs de référence. (31)

Hollis et al, après revue des dernières données des études observationnelles et essais contrôlés randomisés propose un objectif de taux de 25OHD durant la grossesse de 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L). (32)

C. L'HYPOVITAMINOSE D

1. PREVALENCE

a) Dans la population générale

En France, Les études publiées par Le Goaziou sur plus de 1000 sujets adultes retrouvent un déficit dans 80 % des cas dont 20% avec une carence sévère < 30 nmol/L. (33)

Dans le monde, sa prévalence varie entre 18 et 84% selon les pays et les habitudes vestimentaires (34).

b) Dans la population féminine

L'étude Suvimax de 1997 trouvait en région Rhône Alpes, latitude 45°N, 9% de la population féminine âgée de 35 à 60 ans avec un taux sérique inférieur ou égal à 30 nmol/L.(35)

Belaid et al ont trouvé pendant l'hiver 2006 en région lyonnaise chez 96 femmes couvertes une carence chez 99% dont 82,5% avec carence sévère. (36)

Le Goaziou en 2009 retrouve chez 196 patientes une prévalence importante de la carence en vitamine D puisque 96,7% des femmes couvertes étaient carencées et 82,5 % très carencées (< 30 nmol/L). Chez les femmes non couvertes, 73,3% étaient carencées et 39,3% avec carence sévère. (33)

c) Chez les femmes enceintes

En France elle a été évaluée à 34 % au début du 3ème trimestre de grossesse au printemps et en hiver (37) avec une augmentation du risque chez les femmes à pigmentation foncée.

Une sévère déficience en vitamine D (<20nmol/L) est retrouvée chez 55% des femmes enceintes d'origine non européenne et 5% des femmes enceintes originaires des Pays Bas ou d'Europe de l'Ouest. (40)

A Amsterdam, sur une cohorte de 4236 femmes en début de grossesse, 23% avaient une déficience en vitamine D (<30nmol/L) et 21% avaient une insuffisance (30-50nmol/L). (41)

Au Danemark, Andersen a retrouvé une insuffisance et une déficience respectivement chez 27,8% et 3,5% de femmes enceintes. (42)

En Angleterre, une proportion de 36% de déficience et 45% d'insuffisance ont été retrouvées en 2013. (43)

A Denver, Colorado, la prévalence d'hypovitaminose D (<75 nmol/l) était de 69% chez les femmes enceintes. (38)

A Pittsburgh, USA, Bodnar retrouve : à l'accouchement, une déficience (<37,5 nmol/L) et une insuffisance (37,5-80 nmol/L) en vitamine D présentes chez 29,2% et 54,1% des femmes noires, 45,6 et 46,8% des nouveaux nés noirs, 5% et 42,1% des femmes blanches et 9,7% et 56,4% des nouveaux nés blancs, respectivement, avec des résultats similaires à un âge gestationnel inférieur à 22 SA. (39) Après ajustement du BMI préconceptionnel et la prise de multivitamines en periconceptionnel, les femmes noires avaient une plus petite augmentation du statut vitaminique D de l'hiver à l'été et du printemps à l'été.

A Vancouver parmi 336 patientes entre 20 et 35 SA, Li a retrouvé 1% une déficience sévère (<25nmol), 24% <50, 65%<75, 80% prenant des suppléments avec 400UI/jour. (51)

A Oakland, Dror décrit un taux vit D < 75 nmol/L chez 54 % des mères et 90% des nouveaux nés, avec une corrélation significative avec la saison d'accouchement, apport en vitamine D, couleur de peau, le BMI en début de grossesse. Sur les femmes prenant une supplémentation (400UI) 50,7% avaient <75nmol/L. (52)

Sur 120 femmes enceintes thaïlandaises suivies durant leur grossesse, une insuffisance en vitamine D (<75 nmol/L) a été retrouvée dans 83,3% au T1, 30,9% au T2, 27,4% au T3. Les facteurs indépendants de cette insuffisance au T3 étaient : l'absence de consommation de lait supplémenté, l'absence de prise de vitamines prénatales, avoir une insuffisance au T1. 20 femmes qui prenaient des vitamines avec plus de 400UI/jr avaient encore une insuffisance au T3. (44)

A Shanghai, Tao mesure une prévalence de 90,5% d'hypovitaminose D, le taux de vitamine D étant inversement corrélé à l'âge, au taux de cholestérol, de ldl cholestérol, de l'âge gestationnel, du poids, et positivement corrélé aux taux d'urée, sans influence du facteur de la parité ni saison. (46)

A Karachi, Pakistan, chez 50 accouchées consécutives, le taux moyen de vitamine D retrouvé était de 24ng/mL pour les mères et de 20ng/mL pour les nouveaux nés. Un taux suffisant était présent pour 22% des femmes, 12% des nouveaux nés, et insuffisant pour 32% des femmes, déficient pour 46% des femmes et 88% des nouveaux nés. Une corrélation positive est décrite entre les taux chez les mères et ceux du sang de cordon, et négative entre les taux vitaminiques chez les mères et l'exposition au soleil et la qualité du régime alimentaire.(47)

En Australie, malgré un ensoleillement abondant, Teale retrouve une insuffisance en vitamine D chez 65,5% d'une importante population à bas risque prénatal (48), Grover en mesure 80% alors que seules 22% des femmes étaient voilées et que l'échantillon regroupait une grande diversité d'origines ethniques (49), et Perampalam en mesure lui entre 25,7% et 35% selon la région, dont 38% d'origine caucasienne, avec comme facteurs de risque : l'exposition au soleil, l'origine ethnique, la saison, le BMI, l'utilisation de compléments en vitamine D ; ces données appuyant ainsi le fait que cette carence n'est pas le lot uniquement des femmes voilées ou à peau noire dans cette zone particulièrement ensoleillée. (50)

2. FACTEURS DE RISQUE DURANT LA GROSSESSE

Au vu du métabolisme de la vitamine D et de sa synthèse par l'épiderme sous l'effet des UVB, le statut vitaminique D est de fait affecté par les facteurs régulant sa production par la peau.

Durant la grossesse sont retrouvés comme facteurs de risque d'hypovitaminose D dans les études observationnelles :

- La pigmentation foncée de la peau (37)(52) (50) (42) (39) (53)
- La non exposition au soleil et la sédentarité par extension (47) (54) ainsi que l'absence de bronzage pour Andersen. (42)
- Le port de voile, de vêtements couvrants (53).
- La latitude du lieu de résidence, avec des taux plus bas de 25OHD pour des latitudes supérieures à 42°
- La saison d'accouchement avec des taux plus bas de 25OHD chez les femmes enceintes ou accouchant en hiver ou au début du printemps(52, 50, 53).
Avec un bémol apporté par Tao en Chine et Bodnar à Pittsburgh qui n'ont pas trouvé d'augmentation du risque selon la saison d'accouchement.(46, 39)

A ces facteurs de risque liés à l'ensoleillement s'ajoutent :

- Un apport alimentaire faible en vitamine D (44, 47) , avec parfois une association non retrouvée mais dans un contexte d'apport très bas dans l'échantillon étudié.(33)
- L'obésité, par l'hypothèse d'une baisse de la biodisponibilité de la vitamine D, étant stockée dans les cellules graisseuses de l'organisme (43, 50,52) et notamment une corrélation avec les taux de LDL-cholestérol. (42)
- L'absence de supplémentation en vitamine D. (44, 50, 52)
- Un Age élevé pour certains (46), jeune pour d'autres. (53)
- Une parité élevée pour certains (42), pas pour d'autres (46)
- Le tabagisme (42)

3. CONSEQUENCES CLINIQUES

a) Dans la population générale

- Pathologies osseuses

Un déficit en vitamine D a pour conséquence une pathologie osseuse caractérisée par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. (1)

Il est admis qu'il existe des déficits en vitamine D non accompagnés de rachitisme ou d'ostéomalacie. La diminution de l'absorption intestinale du calcium induit une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux et à long terme contribue à l'ostéoporose et à une diminution du contenu minéral osseux, en particulier chez la femme ménopausée ou le sujet âgé.

Plusieurs études d'intervention ont d'ailleurs évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium sur la réduction de la PTH et sur la diminution du risque de fracture périphérique, fractures non vertébrales et fractures de hanche, avec un effet antifracturaire plus prononcé chez les sujets âgés de plus de 70 ans et chez ceux qui avaient une concentration basse en 25OHD en début d'étude, et ce pour des doses de 700-800UI/j. De plus, la réponse antifracturaire aux traitements ostéoporotiques est moindre quand la supplémentation en vitamine d est moins bonne.

Plus récemment, de par la découverte de la présence du récepteur de la vitamine D dans de nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme osseux (cf. paragraphe prérequis physiologiques), de par l'expression de la 1 α hydroxylase dans les cellules de nombreux organes et de par la constatation d'une incidence particulièrement élevée de certaines pathologies comme le diabète de type 1, la sclérose en plaques, les cancers du côlon, prostate et sein dans des pays à faible ensoleillement tout comme les rachitisme et ostéomalacie en

l'absence de supplémentation en vitamine D, on a fait l'hypothèse que l'insuffisance en vitamine D pouvait avoir un rôle dans la genèse de ces maladies sur lesquelles l'EBM s'est penchée. (7)

- Système immunitaire et maladies infectieuses

Il a été mis en évidence l'expression du VDR et des enzymes clés du métabolisme de la vitamine D notamment la 1 α hydroxylase dans les cellules du système immunitaire inné et adaptatif. (1) (ex de la sarcoïdose qui entraîne une hypercalcémie par activité de la 1 α -hydroxylase dans les macrophages).

De nombreuses études expérimentales in vitro sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée.

Ces résultats ont pu être mis en lumière par de nombreuses études descriptives épidémiologiques qui ont montré une relation entre une plus grande fréquence de maladies auto immunes notamment diabète de type 1, sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde,, sclérodermie et de faibles apports de vitamine D ou des concentrations basses de 25OHD.(7)

Concernant l'immunité innée, même si certaines études retrouvent une augmentation de fréquence notamment des infections respiratoires chez l'enfant si son statut vitaminique est bas et que le rôle de l'ensoleillement dans le traitement de la tuberculose au sein des sanatoriums semblent confirmer ce lien, nous manquons d'études pour apporter la démonstration qu'une supplémentation en vitamine D pourrait réduire le taux d'infections virales, bactériennes et parasitaires. (1)

- Allergie

Les études concernant vitamine D et allergie sont contradictoires et ce lien pourrait être influencé par la génétique, l'augmentation du risque de sensibilisation alimentaire liée à la carence en vitamine D n'étant retrouvé que chez certains enfants porteurs de génotypes particuliers. (1)

- Sida

Une évolution clinique défavorable chez les patients malades du SIDA a été reliée à une carence en vitamine D dans plusieurs études observationnelles.

D'ailleurs, depuis 2010, les experts recommandent un dépistage du déficit en vitamine D et une supplémentation s'il y a lieu chez les malades du SIDA. (55)

- Risque coronarien

Plusieurs études d'observation rapportent une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25OHD sans qu'une relation de causalité ne soit clairement établie et il manque des études interventionnelles. (7)

- Cancers

De nombreuses études observationnelles retrouvent un lien entre un plus bas risque de cancers notamment colorectal, prostatique, pancréatique, pulmonaire et forts apports de vitamine D et/ou forts taux de 25OHD.

Une étude expérimentale a retrouvé ce lien chez des femmes ménopausées et pour des localisations différentes mais avec un faible niveau de preuve.

Ces résultats doivent donc être confirmés. (7)

- Fonction musculaire

Plusieurs études interventionnelles ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque de chutes. (22)

- Sclérose en plaque (SEP)

Après revue des études expérimentales, épidémiologiques, génétiques, immunologiques, métaboliques et thérapeutiques, l'Académie Nationale de Médecine conclue au fait que l'ensemble de ces approches rationnelles permettent de considérer que l'insuffisance en vitamine D constitue un des facteurs de risque environnementaux de la SEP et que plusieurs études récentes suggèrent que la vitamine D influence la fréquence des poussées de la maladie. Elle insiste sur le fait que cet effet reste à quantifier par des essais thérapeutiques prospectifs randomisés en double aveugle. (1)

b) Durant la grossesse

• Chez la femme enceinte

- Troubles osseux

En trouvant une corrélation inverse entre les taux de 25OHD au 2ème et 3ème trimestre de grossesse et un marqueur de résorption osseuse, alors qu'elle n'existait pas au 1er

trimestre ni sur les femmes « contrôle » non enceintes, haliloglu et al. concluent qu'une meilleure (au vu de la forte prévalence d'hypovitaminose D dans leur étude) supplémentation en vitamine D pourrait diminuer la résorption osseuse maternelle et conduire à améliorer la masse osseuse de la descendance à long terme. (56)

Shao et al. ont également démontré en décembre 2012 sur 130 femmes enceintes chinoises, une tendance à une baisse des taux de vitamine D et de la densité minérale osseuse mesurée par ultrasons de l'os calcanéen entre le début et la fin de grossesse. (57)

Même constat en Arabie Saoudite. (58).

Cependant alors qu'il est prouvé depuis longtemps qu'une carence en vitamine D a des répercussions sur le capital osseux, que la grossesse en induit une carence physiologique (cf. paragraphe prérequis physiologiques) et que cette carence peut s'ajouter à une carence déjà préexistante au vu de la forte prévalence d'hypovitaminose D dans la population générale et des femmes jeunes (cf. paragraphe prévalence hypovitaminose D), nous manquons d'études récentes sur ce sujet, notamment sur les potentiels effets osseux à long terme d'une insuffisance en vitamine D durant la grossesse et d'essais cliniques sur une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la minéralisation osseuse maternelle et ses imputations cliniques.

- Maladies parodontales

Il a pu être observé que des femmes enceintes entre 14 et 26 SA ayant des maladies parodontales avaient des taux de 25OHD significativement plus bas que les cas contrôles et avaient significativement plus d'insuffisance en vitamine D ; le taux de 25OHD était corrélé à la sévérité de la maladie. (59)

Dans sa revue des données, Dror relate également cette association en milieu de grossesse mais aussi à l'accouchement. (52)

Cependant, nous ne disposons toujours pas d'essais cliniques randomisés sur ce sujet.

- Pré éclampsie et hypertension artérielle

Après avoir observé que les femmes avec pré éclampsie avaient des taux plus bas en 25OHD que les femmes enceintes ayant une tension artérielle normale (60, 61) et qu'il existait une hypocalciurie chez les femmes en pré éclampsie pouvant être due à la réduction de l'absorption calcique intestinale entraînée par des taux bas de vitamine D (62, 63), il a pu être rapporté dans plusieurs études observationnelles l'association entre une carence en vitamine D et une augmentation du risque de pré éclampsie, situation entraînant une élévation des morbidité et mortalité maternelles et périnatales (64, 65, 66). Cette association a également été retrouvée avec l'hypertension artérielle. (67)

Ces observations ont d'ailleurs été reprises dans plusieurs revues systématiques et méta-analyses des données observationnelles :

- en février 2013 par Wei et al qui concluent à une augmentation du risque de pré éclampsie (OR 2,09) chez les femmes enceintes avec un taux de 25OHD < 50 nmol/L. (68)
- par Christesen et al, en décembre 2012, qui concluent à une association entre des apports bas en vitamine D ou taux bas en 25OHD et une pré éclampsie dans 5 études. (69)
- par Dror et al. en décembre 2011 qui insistent notamment sur le fait que ces données concernant une association entre le statut vitaminique D maternel et la pré éclampsie étaient parfois contradictoires et ne pouvaient en tout cas pas être généralisés à la pré éclampsie sévère. (70)

Revue des essais randomisés :

- Pludowski et al. en mars 2013, dans une revue des essais contrôlés randomisés avec méta analyse concluent que : des taux adéquats en vitamine D chez la mère paraissent protéger des accidents de grossesse et à l'accouchement, comprenant notamment la prééclampsie. (71)
- Wagner et al. en janvier 2013 a combiné 2 essais cliniques randomisés (NICHD trial et Trasher Research Fund Trial) analysant les prises de 400 (uniquement pour le NICHD), 2000 et 4000 UI/j, avec un contrôle par l'ethnie d'origine et le lieu de résidence des patientes. Ils concluent à une tendance à une moindre fréquence des comorbidités de la grossesse notamment la pré éclampsie avec des doses quotidiennes de 4000 UI/j, mais sans différence significative. (72)
- Une méta analyse d'un groupe du réseau Cochrane reprenant des essais randomisés et quasi randomisés parus jusqu'au 31 octobre 2011, n'a retenu que 6 essais au vu de ses critères d'inclusion dont un (73) qui retrouvait une augmentation du risque de développer une pré éclampsie chez les femmes ayant reçu une supplémentation de 1200UI de vitamine D et 375 mg de calcium que chez celles n'ayant pas eu de supplémentation (RR=0,67) mais indique qu'aucune conclusion ne peut être fait au vu de la pénurie des données sur la pré éclampsie. (74)

Cette association carence en vitamine D et pré éclampsie serait directement ou indirectement liée par des mécanismes biologiques incluant la dysfonction immunitaire, l'implantation placentaire, une angiogenèse anormale, une inflammation excessive, et l'hypertension artérielle. (74)

- Diabète gestationnel

En février 2013 Wei et al, après revue des données observationnelles concluent à une augmentation du risque de diabète gestationnel (OR 1,38) chez les femmes enceintes avec un taux de 25OHD < 50 nmol/L. (68)

En décembre 2011, Dror et al., après revue des données observationnelles relèvent la présence de taux significativement plus bas en 25OHD à l'accouchement comme en milieu de grossesse chez les femmes enceintes ayant diabète gestationnel, cholestase intra hépatique, maladies parodontales. (70)

Burris et al. trouvent en septembre 2012 une corrélation inverse entre les taux de sucre au test au sucre et les taux de 25OHD au 2nd trimestre de grossesse et une augmentation du risque de diabète gestationnel chez les femmes ayant des taux < 25 nmol/L par rapport à celles ayant des taux \geq 25 nmol/L de vitamine D au 2nd trimestre de grossesse (OR=2,2). (75)

Wagner en janvier 2013 a combiné 2 essais cliniques randomisés (NICHD trial et Trasher Research Fund Trial) analysant les prises de 400 (uniquement pour le NICHD), 2000 et 4000 UI/j, avec un contrôle par la race et l'étude de provenance des patientes. Il conclue à une tendance à une moindre fréquence des comorbidités de la grossesse notamment le diabète gestationnel avec des doses quotidiennes de 4000 UI/j, mais sans différence significative.(72)

Les mécanismes évoqués sont : le contrôle de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline par la vitamine D.(76)

- Vaginose

Une association significative entre carence en vitamine D et vaginose durant la grossesse a été démontrée dans plusieurs études observationnelles (77, 78), alors qu'elle n'existe pas chez les femmes non enceintes. (79)

Cependant il n'y a pas d'essais randomisés concernant cette association ce qui est d'autant plus dommageable qu'il est établi que cette affection avant 20 SA est étroitement associée à un accouchement prématuré, un petit poids de naissance et risque de chorio-anniotite.

- Autres

▪ Cholestase intra hépatique

En décembre 2011, Dror, après revue des données observationnelles relève la présence de de taux significativement plus bas en 25OHD à l'accouchement comme en milieu

de grossesse chez les femmes enceintes ayant diabète gestationnel, cholestase intrahépatique, maladies parodontales. (70)

Pas d'essais randomisés sur ce sujet.

- Césarienne

Il a pu être observé une relation entre une carence en vitamine D maternelle et l'incidence de césarienne mais les mécanismes en cause ne sont pas clairs. (74, 80)

Pas d'essais randomisés.

- Poussée de Sclérose en Plaque en postpartum

Une étude en mars 2011 n'a pas retrouvé d'augmentation significative de poussée de SEP en postpartum chez les femmes carencées en vitamine D alors qu'elle retrouvait effectivement une association entre grossesse et allaitement exclusif et hypovitaminose D chez les femmes porteuses de SEP. (81)

Pas d'essais randomisés.

- Dépression

Une étude en septembre 2012 a retrouvé une corrélation entre carence en vitamine D en début de grossesse et de hauts taux de symptômes dépressifs après ajustement des facteurs constitutionnels, de mode de vie, de facteurs sociodémographiques et psychosociaux. (41)

Pas d'essais randomisés.

- **Chez la descendance**

- Troubles osseux et hypocalcémie

Plusieurs études descriptives ont suggéré que les niveaux de Vitamine D durant la grossesse influençaient le développement osseux du fœtus et la croissance de la descendance. (74, 82, 83, 84)

- Anthropométrie à la naissance et SGA (Small-for-Gestational-Age)

En ce sens, une corrélation positive a été retrouvée entre les taux de vitamine D maternels et le périmètre crânien (85, 86) et le risque de SGA (68), mais cette association est inconstante (82, 87, 69) et pourrait être influencée par des polymorphismes génétiques du récepteur de la vitamine D.

Un essai randomisé réalisé en septembre 2012 par Kalra et al. en Inde a retrouvé une augmentation significative du poids de naissance, de la taille et du périmètre crânien à la naissance chez les femmes ayant reçu 1500µg au 2nd trimestre ou 3000 µg au 2nd et 3ème trimestre que chez les femmes ayant reçu une supplémentation habituelle. (88)

Deux autres essais randomisés ont retrouvé un effet protecteur de la supplémentation en vitamine D maternelle sur les petits poids de naissance avec cependant une force statistique faible.(74)

- Hypocalcémie du nouveau-né

En cas de carence sévère avec des taux plasmatiques de vitamine D inférieurs à 25 nmol/L, il a été retrouvé des troubles osseux graves avec rachitisme chez le nouveau-né et l'adaptation néonatale du métabolisme calcique étant perturbée, a été retrouvée une hypocalcémie néonatale sévère (avec risque de convulsions néonatales) et durable. (39)

- Rachitisme dans l'enfance

Une étude descriptive en 2005 a d'ailleurs retrouvé une carence en vitamine D (<25 nmol/L) chez 92% d'enfants arabes avec rachitisme et 97% de leur mère alors qu'elle n'existait que chez 22% des enfants sans rachitisme et 52% de leur mère. (74, 89)

En 2006 en Nouvelle Zélande, une réémergence de cas de rachitisme dans l'enfance a été imputée à la forte prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes enceintes. (90)

- Densité minérale osseuse chez l'enfant

Cependant, les études concernant l'association entre taux sériques maternels en 25OHD et la masse osseuse des enfants retrouvent de résultats contradictoires (91, 92) avec notamment une étude de cohorte prospective parue en mars 2013 qui ne retrouve aucune association entre le contenu minéral osseux vers l'âge de 9-10 ans et le statut vitaminique D maternel. (93)

- Naissance prématurée

Plusieurs études descriptives ont retrouvé une corrélation inverse entre le statut vitaminique D maternel et le risque de naissance prématurée. (94, 84, 68)

Cependant un effet protecteur de la supplémentation sur la prématurité n'a pas réussi à être démontré dans 2 essais randomisés recensés. (95)

- Surpoids dans l'enfance

Plusieurs études descriptives ont retrouvé un lien entre hypovitaminose D maternelle et une augmentation de la masse grasse dans l'enfance (96) et une baisse de la masse musculaire avec plus forte insulinoresistance dans l'enfance. (97)

- Infections respiratoires

Données contradictoires concernant les infections respiratoires et l'asthme (69) avec p.ex. plus bas risque d'infections respiratoires dans la 1^{ère} année de vie mais pas concernant l'asthme de l'enfant. (98, 99)

Risque bas et non significatif concernant les symptômes de rhinite allergique (et l'eczéma). (69)

- Autres

▪ Diabète type 1

En janvier 2012, Sorensen retrouve une augmentation de la prévalence de diabète type 1 avant l'âge de 15 ans dans la descendance des femmes ayant eu une hypovitaminose D durant leur grossesse. (102)

Ce risque a été analysé bas par Christesen et al. (69) et d'ailleurs d'autres études similaires n'ont pas retrouvé ce lien. (100, 101)

▪ Risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant

Ce risque a été retrouvé bas et non significatif dans les études descriptives. (69)

▪ Comportement

Un lien a été établi entre hypovitaminose D maternelle et schizophrénie chez la descendance mais dans des études de faible qualité et non confirmé. (69)

Une étude sur des rats en novembre 2012 a retrouvé une corrélation entre l'hypovitaminose d maternelle et des niveaux d'anxiété et comportements marginaux chez les jeunes mais pas les adultes. (103)

D. LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D

1. COMPLEMENTS ET MEDICAMENTS SUPPLEMENTANT EN VITAMINE D

Il faut préciser en préambule que les apports quotidiens conseillés sont, en dehors de toute pathologie et selon la littérature internationale, de 800 à 1000 UI/j. Cependant, en France, les Apports Nutritionnels conseillés (ANC) datant de 2001 ne sont que de 200 UI/j.

Les spécialités médicamenteuses sont constituées de la vitamine D2 ou D3 et sont réunies dans le tableau en **Annexe 3**. Elles peuvent être des formes isolées ou associées, le plus souvent avec du calcium sauf pour les compléments alimentaires spécifiques à la femme enceinte que nous avons ajoutés dans cette annexe où la vitamine D (3, le plus souvent) est associée à de nombreux autres vitamines et minéraux.

Dans ces spécialités, le dosage en vitamine D peut être exprimé en UI ou en µg, selon l'équivalence : 1 UI = 40 µg

Il est à noter qu'en général est préférée la vitamine D3 à la vitamine D2, surtout lorsque l'on utilise des doses espacées pour lesquelles plusieurs travaux ont montré un maintien de la concentration en 25OHD plus longtemps lorsque la supplémentation était faite avec la vitamine D3 que D2, ce qui n'a pas été observé pour des doses quotidiennes. (18)

2. UTILISATION

a) Effets indésirables

Une surdose en vitamine D expose à une hypercalcémie et à une hyperphosphatémie dont les symptômes de surdose sont : anorexie, nausées/vomissements, troubles du transit, polyuries nocturnes, sueurs, céphalées, soif, somnolence, sensations vertigineuses ; avec comme conséquences cliniques : des hypercalciuries, calcifications tissulaires en particulier rénales et vasculaires, lithiases rénales calciques et néphrocalcinose, insuffisances rénales. (4)

b) Précautions d'emploi

Le Vidal 2013 et le guide des interactions médicamenteuses de Prescrire de 2013 nous donnent plusieurs précautions d'emploi notamment en fonction des risques d'interactions médicamenteuses :

- Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association avec un traitement contenant déjà cette vitamine ou en cas d'utilisation de lait supplémenté en vitamine D.

Dans des indications nécessitant des doses fortes et répétées, surveiller la calciurie et la calcémie, et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 106 mg/ml (2,65 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 300 mg/l chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/j chez l'enfant (104)

- Addition d'effets hypercalcémiant

Se méfier de l'association avec les médicaments hypercalcémiant qui sont principalement :

- Des médicaments augmentant le taux de PTH : le teriparatide et l'hormone parathyroïdienne recombinante, le lithium stabilisateur de l'humeur
- Des médicaments augmentant l'absorption intestinale du calcium : vitamine D et ses dérivés (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol)
- Des médicaments qui apportent du calcium : le calcium ; les antiacides à base de carbonate de calcium ; une résine échangeuse d'ions, le polystyrène sulfonate de calcium.
- Des médicaments qui diminuent la phosphatémie : des chélateurs de phosphore, le lanthane(carbonate), l'acétate de calcium .
- Des médicaments qui augmentent la résorption osseuse : la vitamine A et les rétinoïdes
- Des médicaments qui diminuent l'élimination urinaire du calcium : les diurétiques thiazidiques
- Et aussi : des anticancéreux, l'estramustine, la capécitabine ; un bronchodilatateur, la théophylline en surdose ; la testostérone et autres androgènes ; les agonistes et antagonistes de la gonadoréline en cas de métastase, le diéthylstilbestrol, le tamoxifène, le torémifène...

- Aggravation des troubles cardiaques dus à la digoxine

Cet effet hypercalcémiant est à prendre en compte durant un traitement par digoxine, l'hypercalcémie augmentant la toxicité cardiaque de la digoxine.

- Addition de risque de calcul urinaire.

L'hypercalcémie étant source de lithiases rénales calciques, l'association avec un autre médicament ayant cet effet majore ce risque. C'est le cas des médicaments exposant à la formation de calculs de phosphate de calcium en modifiant la composition des urines qui sont notamment : des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, l'*acétazolamide*, le *dorzolamide*, le *topiramate*, le *zonisamide* ; les médicaments hypercalcémiant, calcium, vitamine D, etc. Mais aussi de ceux exposant à la formation de calculs d'acide urique que sont les uricosuriques, *probenicid* et les médicaments hyperuricémiant, et ceux entrant eux-mêmes dans la composition de calculs que sont principalement l'*atazanavir*, l'*indinavir*, la *sulfadiazine*, la *rilpivirine*, le *triamtèrene*, la *ceftriaxone*, la *térigabine*, etc.

- Diminution de l'absorption de la vitamine D par l'orlistat

Une augmentation de la fréquence des fractures a été observée chez des adolescents, dans une étude versus placebo, le mécanisme évoqué étant une carence en vitamine D.

En cas d'utilisation de laxatifs lubrifiants, une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, dont la vitamine D est rapportée.

- Sensibilité aux inducteurs enzymatiques

Ils diminuent les concentrations plasmatiques de vitamine D et ses effets. L'arrêt de l'inducteur expose donc à un risque de surdose.

Ils sont principalement : des antiépileptiques, la *carbamazépine*, la *fosfophénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ; des antibactériens, l'*efavirenz*, l'*étravarine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ; un antidépresseur, le *millepertuis* ; un vasodilatateur, le *bosentan* ; et à un moindre degré : des antiépileptiques, l'*oxcarbazépine*, l'*esclicarbazépine*, le *lacosamide* ; un psychostimulant, le *modafinil*, un sédatif, le *méprobamate* ; un anticancéreux, le *vemurafimide* ; un antifongique, la *griseofulvine* ; des antiémétiques, l'*aprepitant*, etc. (4)

c) Contre-indications.

Selon le Vidal 2013 :

- Hypersensibilité connue à la vitamine D.
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique. (104)

Selon le GRIO, par extension :

La sarcoïdose en poussée, la granulomatose de Wegener, certains lymphomes, certaines infections à mycobactéries entraînant un excès de 1 α hydroxylase extrarénale. (18)

3. RECOMMANDATIONS DE SUPPLEMENTATION.

a) Dans la population générale.

Le GRIO recommande de traiter :

- Les sujets de plus de 65 ans (sans dosage préalable indispensable)
- Les sujets en carence ou en insuffisance lorsqu'un dosage est pratiqué.

Et de la manière suivante :

- A titre systématique : La posologie de traitement reste autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j. On essaie ainsi de se rapprocher d'une dose

totale équivalente à n fois la posologie quotidienne recommandée, même si l'équivalence entre doses quotidiennes et doses trimestrielles est loin d'être absolue, en raison du métabolisme de cette vitamine – hormone :

- 5600 à 7000 UI par semaine pour les prescriptions hebdomadaires ;
 - 100 000 UI (ampoule buvable) pour les prescriptions trimestrielles.
- Pour les traitements d'attaque : En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra de ramener le taux de 25OHD au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL. On peut ainsi proposer le schéma d'attaque suivant basé sur la valeur préthérapeutique :
- si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL) : quatre prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
 - si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 et 20 ng/mL : trois prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
 - si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 et 30 ng/mL : deux prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.
 - Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an) ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances.

b) Chez la femme enceinte, des recommandations diverses...

- GRIO, 2011

Recommandation sous-entendue et non détaillée par le GRIO qui propose de doser pour envisager une supplémentation *les femmes enceintes devant accoucher à l'hiver ou au printemps* comme il le préconise pour les sujets atteints de pathologie chronique sévère favorisant une insuffisance ou carence en vitamine D. (18)

- HAS
Recommandation de bonne pratique Comment mieux informer les femmes enceintes ? Avril 2005.

Ces recommandations ont été réalisées à la demande du Syndicat national des gynécologues et obstétriciens de France, après sollicitation des sociétés savantes et associations professionnelles suivantes :

- Association française de pédiatrie ambulatoire
- Association nationale des puéricultrices diplômées d'État
- Association nationale des sages-femmes libérales
- Association des sages-femmes d'encadrement des services de gynécologie-obstétrique
- Club de périfoetologie formation
- Collège national des généralistes enseignants

- Collège national des gynécologues et obstétriciens français
- Conseil national de l'ordre des sages-femmes
- Organisation nationale des syndicats de sages-femmes
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale
- Société de formation thérapeutique du généraliste
- Société française de médecine générale
- Société française de médecine périnatale
- Société française de gynécologie
- Syndicat national des médecins de PMI

Les comités d'organisation, groupe de travail et groupe de lecture étaient composés de médecins généralistes, médecins PMI, médecin territorial, sage femmes, pédiatres, pédopsychiatre, gynécologues obstétriciens, puéricultrice, représentant des usagers.

L'HAS ne recommande pas de supplémentation systématique des femmes enceintes en l'absence de preuve suffisante quant à ses avantages (grade A) mais la recommande aux femmes s'exposant peu au soleil ou en cas de port de vêtements couvrants ou de faible apport alimentaire et pour les grossesses qui se développent en hiver.

Une dose unique de 100000UI au début du 6^{ème} ou 7^{ème} mois est alors recommandée lorsque la supplémentation n'a pas été entreprise dès le début de la grossesse. (106)

- PNNS (Programme National Nutrition Santé)
Le guide nutrition pendant et après la grossesse. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2007.

Il est composé d'un groupe de travail et auteurs réunis par l'Afssa, sous la présidence du Pr Jean-Philippe Girardet (faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, université Paris 6), composé essentiellement de professeurs et praticiens universitaires en nutrition, endocrinologie, bactériologie, gynécologie, etc.. et de chercheurs de l'Inserm.

Il propose de prescrire un supplément médicamenteux de vitamine D durant la grossesse :

- Dans certaines situations à risque d'hypovitaminose D :
 - Période d'accouchement entre mars et juin (105), l'intensité du rayonnement solaire n'étant suffisante à une production optimale de vitamine D que de juin à octobre
 - Absence d'exposition au soleil
 - Grossesses répétées et rapprochées
- Selon 3 modalités :
 - De préférence par une prise unique orale de 2-2,5 mg (80000-100000 UI) de vitamine D2 ou D3 au 6ème ou 7ème mois de grossesse.
 - Ou par des apports quotidiens de 10 µg/j (400 UI) pendant toute la grossesse.
 - Ou par des apports quotidiens de 25 µg/j à partir du 6ème mois de grossesse.

Après la grossesse, compte tenu de l'incidence élevée d'une déficience en fin de grossesse, il recommande de supplémenter systématiquement en vitamine D tous les nourrissons au sein à la dose de 1000 UI/j.

Il fonde sa proposition sur le fait que :

- la vitamine D joue un rôle majeur dans la minéralisation du squelette fœtal en augmentant la capacité de l'intestin maternel à absorber le calcium et que, par ailleurs, c'est à partir des réserves maternelles en vitamine D que se constituent les réserves du nouveau-né nécessaires au contrôle de son métabolisme calcique et à la minéralisation de son squelette.
- les besoins maternels en vitamine D sont d'au moins 10 µg/j (400 UI) dont on estime en France qu'ils sont apportés pour un tiers par l'alimentation courante et 2 tiers par la production de vitamine D par l'épiderme sous l'effet du rayonnement solaire.

- CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français)
Supplémentation au cours de la grossesse.
Recommandations pour la pratique clinique. Paris, 5
décembre 1997

Il recommande de prescrire une dose unique de 100000 UI de vitamine D au début du 7^{ème} mois de grossesse.

Il fonde sa recommandation sur le fait que les femmes enceintes présentent un déficit en vitamine D en fin de grossesse, surtout quand celle-ci se situe en hiver ou au début de printemps, même dans des villes aussi ensoleillées que Nice ou Marseille et qu'il existe une relation entre ce mauvais statut vitaminique et la fréquence des accidents d'hypocalcémie néonatale précoce et tardive ; la supplémentation en vitamine D ayant 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 où la fréquence chute de 7,7 à 2,4%. Par ailleurs, il évoque la possibilité des femmes de développer durant leur grossesse une ostéomalacie symptomatique, avec un potentiel rôle dans l'apparition d'une ostéoporose post ménopausique non encore connu. Il insiste donc sur la nécessité d'assurer aux femmes enceintes le meilleur statut vitaminique possible, particulièrement au cours du 3^{ème} trimestre et pendant les mois en « r » et que, même si l'ensoleillement joue un rôle essentiel, les conditions éminemment variables de vie, de climat, de latitude et de pollution atmosphérique interdisent de compter sur la seule exposition aux UV solaires. Il mentionne que les apports recommandés quotidiens sont de 400 UI mais insuffisants si la supplémentation n'est pas débutée en début de grossesse, avec nécessité dans ce cas d'apporter 1000 UI/ jour ou 100000 UI en une dose unique au début du 6^{ème} ou 7^{ème} mois de grossesse avec les mêmes résultats.(13)

▪ Bref...

En mettant de côté la recommandation du GRIO qui n'apparaît qu'anecdotique car uniquement citée et non détaillée, au final, ces différentes recommandations, sont certes assez proches les unes des autres mais diffèrent sur plusieurs points qui peuvent semer le trouble chez les praticiens.

En effet même s'ils recommandent tous une dose unique de 80000 ou 100000UI au 6^{ème} ou 7^{ème} mois de grossesse comme seule potentialité (HAS) ou de manière préférentielle (PNNS, CNGOF), ils ne semblent pas d'accord sur la cible de patientes à supplémenter (toutes les femmes pour le CNGOF, uniquement les femmes à risque pour l'HAS et le PNNS) et ne décrivent pas tous les mêmes facteurs de risque avec notamment une difficulté particulière concernant la période d'accouchement la plus à risque (janvier à avril pour le CNGOF, mars à juin pour le PNNS, mal précisée pour l'HAS).

Par ailleurs, comme nous allons voir dans le prochain paragraphe, l'Evidence Based Medicine met en lumière une probable insuffisance de ces recommandations qui, concernant la dose de vitamine D à apporter existent dans la plupart des pays occidentaux notamment.

c) EBM et perspectives de nouvelles recommandations

• Des recommandations et pratiques actuelles inadéquates

A Vancouver, Li et al. retrouvent une carence en vitamine D chez 65% des femmes enceintes étudiées alors que 80% prenaient des suppléments de 400UI/j. (51)

Dror et al. constatent que sur les femmes enceintes étudiées prenant une supplémentation (400UI/j), 50,7% avaient un taux de vitamine D <75nmol/L. (52)

En Chine, est également rapporté un fort taux d'hypovitaminose D chez les femmes enceintes y compris lorsque celles-ci sont compliantes à la prise de vitamines. (108)

A Belfast, Holmes et al. retrouvent une persistance d'hypovitaminose D chez les femmes supplémentées même si elles avaient de meilleurs taux de 25OHD que les non supplémentées et se posent ainsi la question de la nécessité d'augmenter les doses de vitamine D par rapport à celles recommandées. (109)

A Liège une étude a retrouvé une déficience en vitamine D chez 80% des femmes enceintes et accouchées alors que la supplémentation à 400 UI /j est habituelle. (110)

En 2007, Bodnar et al. retrouvent une forte prévalence de déficit en vitamine D chez des femmes enceintes, blanches et noires, habitant dans le nord des USA, alors que 90% consommaient des vitamines prénatales. (39)

Sur 120 femmes thaïlandaises, aucune carence en vitamine D n'a été retrouvée chez celles prenant des vitamines prénatales (400 UI/j vitamine D), cependant 20 d'entre elles avaient encore une insuffisance en vitamine D au 3^{ème} trimestre de grossesse. (44)

En 2011, dans son étude, Perampalam retrouve qu'une supplémentation de 500UI/j ne suffit pas à éviter une hypovitaminose D. (50)

- Quelles doses pour un taux optimal de vitamine D ?

En 2000, Prentice formulait le constat suivant : *A la fin de l'hiver, les femmes ont des réserves insuffisantes en vitamine D alors que cette situation est rare dans les DOMTOM. Un apport de 600 UI ne prévient pas totalement la déficience en vitamine D de la femme enceinte. Un apport de 1000UI au cours du dernier trimestre est recommandé afin de maintenir un statut vitaminiq ue maternel adéquat et de promouvoir un statut fœtal suffisant.* (15)

En Inde, une étude a permis de déterminer la dose de 120000 UI au 5^{ème} et au 7^{ème} mois de grossesse comme nécessaire pour obtenir un taux satisfaisant de 25OHD à l'accouchement. (111)

En 2011, aux USA Hollis et al. ont réalisé un essai contrôle randomisé sur 494 femmes enceintes enrôlées à 14 SA et qui ont reçu 400, 2000 ou 4000 UI jusqu'à l'accouchement, avec 154 pertues de vue. Les taux d'obtention de concentrations sériques en 25OHD suffisantes (>80 nmol/L) étaient statistiquement plus élevés chez les femmes ayant reçu 4000 UI/j que 400 UI/j, 2000 UI /j que 400 UI /j mais non significativement chez les femmes ayant reçu 4000 UI/j que 2000 UI/j, avec cependant une augmentation des taux de 1,25OH₂D maximale dans le groupe des 4000 UI/j, sans rapport d'aucun événement indésirable lié à la prise de vitamine D. Ils concluent donc qu'une supplémentation de 4000 UI/j est sûre et plus efficace pour obtenir une suffisance en vitamine D chez toutes les femmes enceintes et leur bébé sans distinction de couleur de peau, alors que les doses habituellement recommandées sont comparativement inefficaces pour obtenir des taux circulants de 25OHD suffisants , en particulier chez les femmes africaines. (112)

Une revue des données observationnelles et des essais contrôlés randomisés fait conclure Hollis que l'objectif de taux circulant de 25OHD durant la grossesse devrait être de 40-60 ng/mL (100-150nmol/L) et que l'apport quotidien de 4000 UI est requis pour atteindre ce taux. (32)

Aux USA, en 2013, Dawodu et al ont réalisé un essai randomisé contrôlé, portant sur 19 femmes enceintes arabes, avec 16% de pertues de vue, enrôlées à 12-16 SA, avec une moyenne de 25OHD à l'enrôlement de 20,5 nmol/L et qui ont reçu selon les groupes 400,

2000 et 4000 UI/ j de vitamine D avec mesure des taux de 25OHD maternels et du cordon à l'accouchement. Les taux de 25OHD sanguins maternels et du cordon étaient plus haut chez les femmes supplémentées par 2000 et 4000 UI que par 400 UI et plus haut avec 4000 qu'avec 2000 UI. Le pourcentage de taux de 25OHD > 32 ng/mL chez la mère et > 20 ng/mL chez les nouveaux nés étaient plus hauts avec une supplémentation de 4000 UI/j, alors qu'aucun événement indésirable attribué à la supplémentation n'a été rapporté. Selon l'auteur, la supplémentation en vitamine D par 2000 ou 4000 UI/j apparait donc sécurisant durant la grossesse et est plus efficace à la dose de 4000 UI/j pour avoir des taux sanguins optimums de vitamine D chez l'accouchée et le nouveau-né. (113)

- Précautions

Au vu des données précédentes des taux de 4000 UI/j durant la grossesse, bien loin de ceux recommandés actuellement, semblent nécessaires pour protéger les femmes enceintes et leurs nouveau-nés de l'hypovitaminose D. Cependant sont à mettre en balance avec cette constatation :

- Une potentielle tératogénicité.

Sur ce point, en 2011, Roth nous alerte sur le fait qu'il n'y a pas d'études publiées sur de potentiels effets tératogènes de la vitamine D chez l'humain alors que plusieurs études chez l'animal ont suggéré une toxicité fœtale dose dépendante avec des croissance non harmonieuses, des malformations du squelette, des anomalies cardiovasculaires. Il propose donc que les essais concernant la supplémentation en vitamine D intègre cette notion de sécurité pour la mère et les nouveaux nés avec l'identification des doses les plus basses possibles pour atteindre les objectifs de supplémentation.(114)

- Le bien-fondé et le retentissement clinique potentiellement bénéfique de cette supplémentation.

Une méta analyse du groupe de réseau Cochrane en décembre 2011 conclue, après revue des essais randomisés, à l'incapacité de tirer des conclusions sur l'utilité et l'innocuité de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse au vu du nombre d'essais et de types de résultats trop limités et en général de trop faible qualité, avec la nécessité de réaliser de rigoureux essais randomisés supplémentaires pour évaluer le rôle de cette supplémentation. (cf. paragraphe conséquences de l'hypovitaminose D chez la mère et le nouveau-né)

Cette conclusion est également apportée par d'autres méta analyses plus récentes qui, cependant au vu de nouveaux essais plus récents, sont plus favorables à une supplémentation plus dosée mais ce, sous réserve d'essais randomisés plus rigoureux. (115, 116, 41)

E. JUSTIFICATION DE NOTRE ETUDE.

Dans notre étude, nous avons voulu faire un état des lieux local de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse sur le bassin de Romorantin-Lanthenay dans le Loir et Cher, en étudiant sa prévalence, ses modalités et la recherche de facteurs semblant influencer sa prescription, à la lumière des recommandations actuelles.

Cette étude nous a semblé d'autant plus intéressante que, comme nous venons de le voir, depuis l'établissement de ces recommandations, de nouvelles études ont montré qu'il existait une forte prévalence d'hypovitaminose D chez les femmes jeunes en âge de procréer et enceintes en sus de la carence physiologique du 3^{ème} trimestre de grossesse, que des liens nouveaux entre hypovitaminose D et conséquences chez la mère et sa descendance semblaient se dessiner et que des nouvelles propositions de supplémentation plus fortes semblaient être utiles, même si ces données sont encore en attente d'essais randomisés de meilleure qualité.

II. MATERIEL ET METHODE.

A. MATERIEL.

1. TYPE D'ETUDE.

Il s'agit d'une étude quantitative descriptive mono centrique prospective consécutive réalisée par une interne de médecine générale pour son travail de thèse, en collaboration avec le service de gynécologie obstétrique du CH Romorantin- Lanthenay, sous la direction de son chef de service.

2. POPULATION.

Notre étude avait comme population : toutes les femmes accouchant au CH Romorantin-Lanthenay du 01/10/2012 au 31/03/2013 et acceptant de répondre au questionnaire. Il n'y a pas eu de critères d'exclusion.

Ont été considérés comme perdus de vue les patientes dont les critères d'étude n'ont pu être recueillis en totalité.

3. OBJECTIF.

L'objectif était de définir la prévalence de la supplémentation en vitamine D sur notre échantillon, ses modalités et rechercher des facteurs semblant en influencer la prescription.

4. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.

La présence d'une supplémentation durant la grossesse

5. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES ET LEUR JUSTIFICATION.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- En cas de supplémentation durant la grossesse, le mode de prise.
- La recherche d'une influence sur la prévalence de la supplémentation des éléments suivants :
 - Le phototype de la patiente
 - La présence d'un port de vêtements couvrant la tête et les extrémités
 - La présence d'un accouchement récent dans les 2 ans avec allaitement de plus de 3 mois.
 - La qualité du professionnel suivant la grossesse
 - Le mois d'accouchement
- Ces critères de jugement secondaire ont été choisis en fonction :
 - Des recommandations du PNNS, qui considère comme situations à risque motivant la prescription de vitamine D : la période d'accouchement (mars à juin), l'absence d'exposition au soleil, les grossesses répétées et rapprochées.
 - Des recommandations de l'HAS qui préconise une supplémentation en vitamine D en cas de port de vêtements couvrants, de fin de grossesse en hiver.
 - Malgré leur citation dans les recommandations HAS et PNNS, l'apport alimentaire et la faible exposition solaire n'ont pas été étudiés, leur précision paraissant trop complexe et trop lourde à recueillir et en ce qui concerne l'apport alimentaire sa description comme facteur de risque d'hypovitaminose D étant sujet à controverse. (33)
 - Les modes de prise proposés correspondent aux recommandations.
 - Le phototype a été précisé car même s'il ne figure dans aucune recommandation en tant que tel, il est retrouvé dans la plupart des études étudiant la prévalence de l'hypovitaminose D et en est reconnu comme un facteur de risque durant la grossesse. (37, 50, 52)
 - Les différentes professions proposées dans le suivi de grossesse ont été choisies en fonction des intervenants

rencontrés dans notre pratique locale et selon les recommandations de l'HAS (117) à l'exception de la distinction entre gynécologues médicaux et gynécologues obstétriciens, cette distinction ne nous paraissant pas primordiale dans l'information recherchée et afin de ne pas diminuer la taille des échantillons.

B. METHODE

1. MODE DE RECUEIL DES DONNEES.

- En première ligne, questionnaire (Annexe 4), présent dans le service de suites de couches du CH Romorantin-Lanthenay, rempli durant le séjour des femmes venant d'accoucher par les sage-femmes après questionnement des patientes.

Pour plus de précision dans le questionnement, les sage-femmes ont pu s'aider :

- d'une planche plastifiée reprenant les photographies des différents compléments alimentaires et médicaments supplémentant en vitamine D et ceux ne supplémentant pas (Annexe 5) et qu'elles pouvaient donc montrer aux patientes pour les aider à répondre à la question « avez- vous une supplémentation en vitamine D durant votre grossesse ? ».
 - pour déterminer le phototype, d'une planche plastifiée déterminant les différents phototypes selon Fitzpatrick avec leurs caractéristiques et un exemple photographié. (Annexe 6)
 - de recommandations orales et écrites pour faire préciser le professionnel faisant le suivi de grossesse. Il a été décidé de demander directement à la patiente qui, selon elle, a fait son suivi de grossesse et en cas d'intervenants multiples, lequel l'avait suivi sur la plus longue période et/ou englobant le 7ème mois de grossesse (période de prescription de la supplémentation en vitamine D le plus conseillé par les recommandations)
- En seconde ligne, en cas de non recueil ou de recueil incomplet de ces données au moment de l'hospitalisation, les dossiers ont été récupérés avec l'aide des secrétaires du service et de l'archiviste du CH Romorantin-Lanthenay puis consultés par la thésarde pour le recueil des données manquantes. En cas d'informations manquantes

persistantes, recueil par appel téléphonique de la patiente directement, par la thésarde.

2. DIFFUSION DE L'INFORMATION.

- Une préparation et une collaboration étroite pour diminuer le biais d'évaluation.

Pour permettre d'avoir un recueil des données le moins influencé possible par la personne interrogeante, une phase test de 6 jours a été réalisée 2 mois avant l'étude, afin de parfaire le questionnaire et d'anticiper les difficultés, test qui a notamment entraîné la réalisation des planches décrites ci-dessus.

Une collaboration étroite entre la thésarde et la cadre du service de gynécologie-obstétrique a été instaurée avec des rencontres et des échanges réguliers sur les difficultés de recueil liées au questionnaire en lui même, l'organisation du temps de travail des sage-femmes, l'implication de chacun.

Par ailleurs, la thésarde a pu s'entretenir avec presque toutes les sage-femmes du service individuellement lors des visites régulières avant le début de l'étude et durant la phase test et collectivement en début d'étude à la fin d'un staff de service.

- Une diffusion limitée autant que possible aux intervenants dans le recueil .

Afin de ne pas influencer les praticiens faisant le suivi de grossesse dans leurs habitudes de supplémentation en vitamine D, la diffusion de l'information a été la plus minimaliste possible en dehors des intervenants au recueil. Nous n'avons donc pas prévenu les praticiens libéraux de cette étude. Cependant, les praticiens hospitaliers du CH Romorantin-Lanthenay ont été prévenus de l'existence de cette étude succinctement par la thésarde dans les débuts de l'étude afin qu'il ne soit pas surpris de l'existence de cette étude dans leur service. Bien sûr, une exception a été faite pour le chef de service qui a dirigé cette thèse et était donc très au fait de cette étude.

A noter également que la sage-femme hospitalière qui réalise des suivis de grossesse mais n'a pas à proprement parler d'activité au sein du service de suite de couches, s'est proposé en fin d'étude, d'inclure les questionnaires dans les dossiers de suivi de grossesse au moment de leur ouverture par elle-même et de remplir à ce moment-là les

caractéristiques de la patiente, ce qui a été réalisé de manière non systématique.

3. ANALYSE DES RESULTATS.

- Les informations recueillies ont été définies en terme de valeurs absolues et pourcentage grâce au logiciel de recueil et de calcul Sphinx, du service qualité du CH Romorantin-Lanthenay, avec l'aide du responsable de la cellule Qualité et Gestion des Risques et son assistante. Les tableaux et graphiques correspondant ont été réalisés par la thésarde grâce aux outils Word et Excel.
- Le test du Chi² de Pearson pour les effectifs supérieurs à 5, corrigé par Yates pour les effectifs inférieurs à 5 a été utilisé pour la comparaison des répartitions de ces variables qualitatives par la thésarde.
- Une différence avec p strictement inférieur à 0,05 a été considérée comme significative.

III. RESULTATS.

266 femmes ont accouché entre le 01/10/2012 et le 31/03/2013 au CH Romorantin-Lanthenay.

Pour 246 femmes, l'ensemble des données a pu être recueilli.

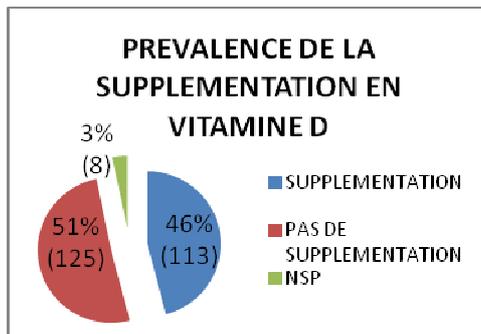
Pour 20 femmes, le recueil des données n'a pu être exhaustif et elles ont donc été considérées comme perdues de vue.

L'analyse a donc été réalisée sur 246 questionnaires.

A. PREVALENCE DE LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D.

Sur la population étudiée, la prévalence de supplémentation en vitamine D retrouvée était de 46%.

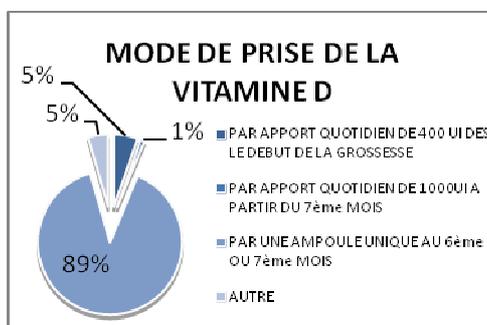
Supplémentation en vitamine D	Nombre de femmes
Oui	113
Non	125
Ne sait pas (NSP)	8
Total	246



B. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.

1. MODE DE PRISE DE LA VITAMINE D.

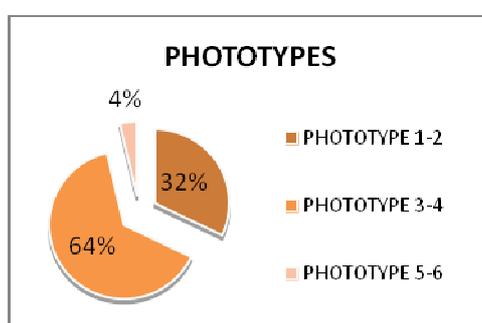
Mode de prise de la vitamine D	Nombre de femmes
Apport quotidien de 400 UI dès le début de grossesse.	6
Apport quotidien de 1000 UI à partir du 6 ^{ème} ou 7 ^{ème} mois de grossesse.	1
Ampoule unique de 80000 ou 100000 UI au 6 ^{ème} ou 7 ^{ème} mois de grossesse.	101
Autre.	5
Total	197



2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES.

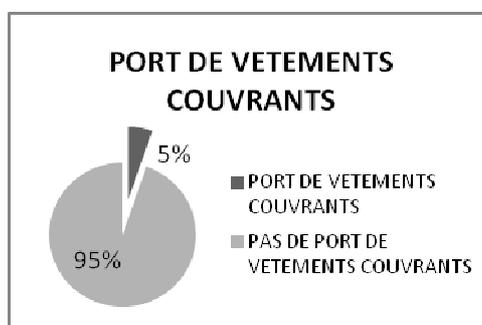
a) Phototype

Phototype	Nombre de femmes
1-2	79
3-4	158
5-6	9
Total	246



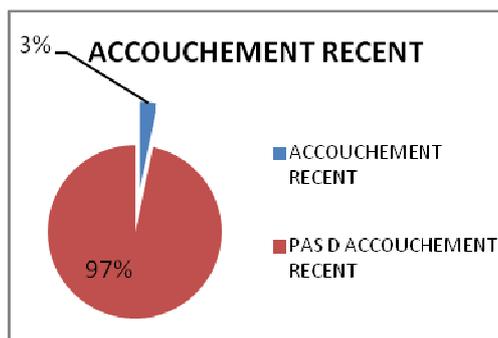
b) Port de vêtements couvrants la tête et les extrémités

Port de vêtements couvrants	Nombre de femmes
Oui	13
Non	233
Total	246



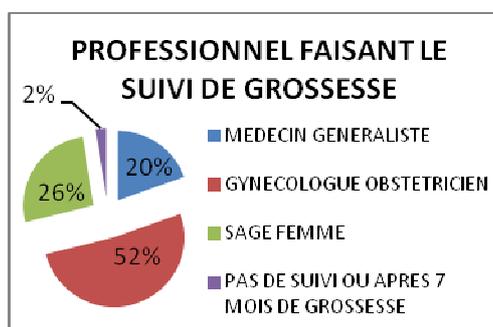
c) Accouchement récent (avec allaitement de plus de 3 mois).

Accouchement récent	Nombre de femmes
Oui	8
Non	238
Total	998



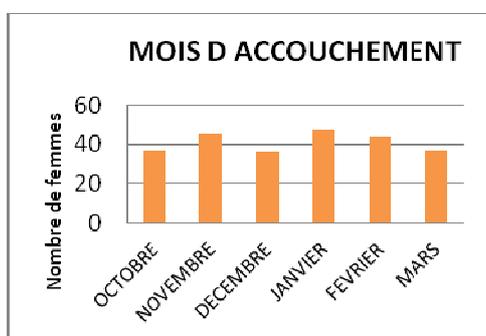
3. SUIVI DE GROSSESSE

Professionnel faisant le suivi de grossesse	Nombre de femmes
Médecin généraliste	48
Gynécologue obstétricien	127
Sage-femme	65
Pas de suivi ou après 7 mois de grossesse	6
Total	246



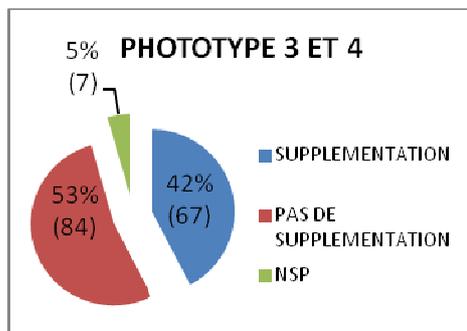
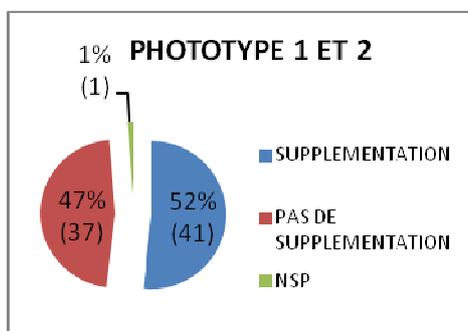
4. MOIS/PÉRIODE D'ACCOUCHEMENT.

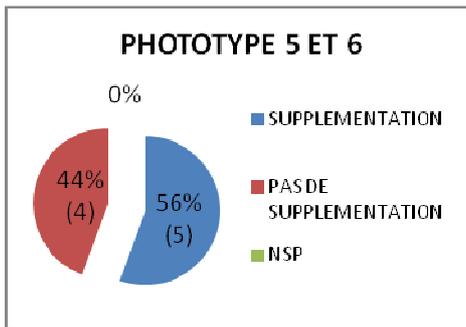
Mois d'accouchement	Nombre de femmes
Octobre	37
Novembre	127
Décembre	36
Janvier	47
Février	44
Mars	37
Total	246



C. ANALYSE DES RESULTATS

1. PHOTOTYPES ET SUPPLEMENTATION.

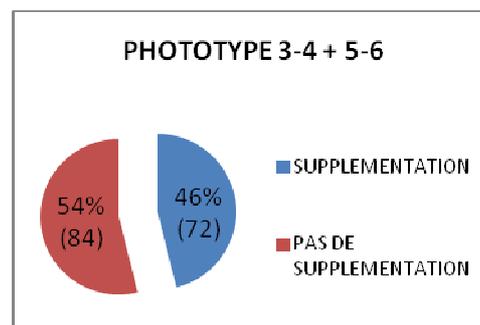
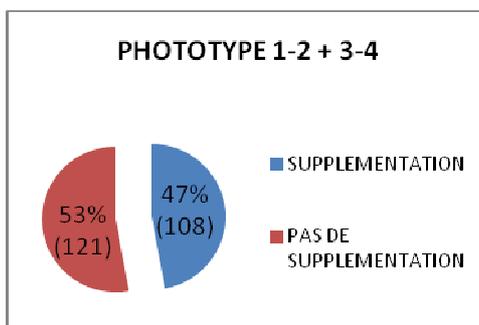




Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\chi^2 = 1,38, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées entre les phototypes 1-2 et 3-4

Différence **non significative**, $p < 0,05$ (χ^2 corrigé/Yates = 0,13, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées entre les phototypes 1-2 et 5-6

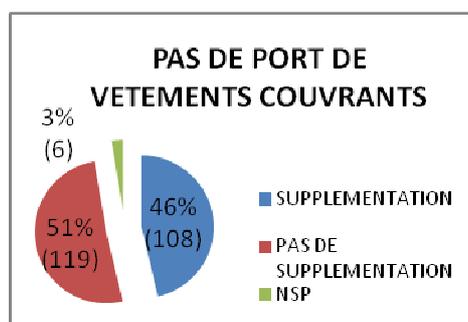
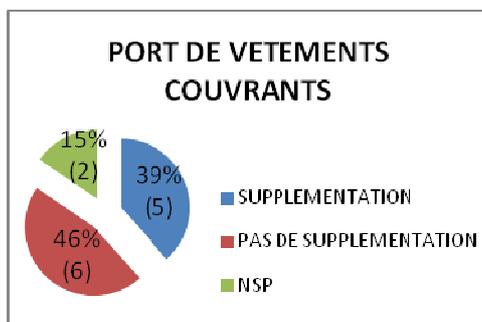
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (χ^2 corrigé/Yates = 0,076, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées entre les phototypes 3-4 et 5-6



Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\chi^2 = 0,86, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées entre les phototypes 1-2 et 3-4 + 5-6

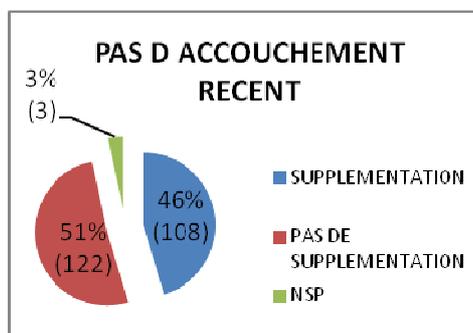
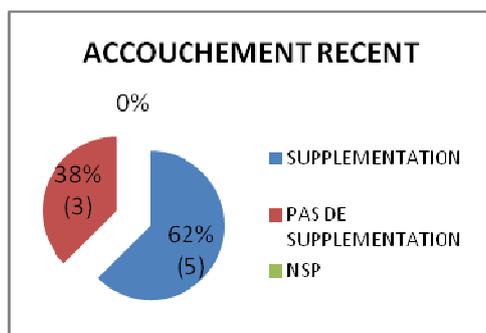
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (χ^2 corrigé/Yates = 0,36, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées entre les phototypes 1-2 + 3-4 et 5-6

2. PORT DE VETEMENTS COUVRANTS ET SUPPLEMENTATION.



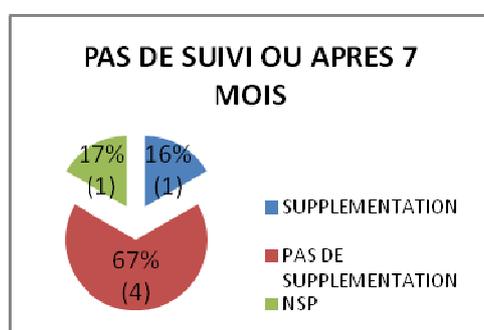
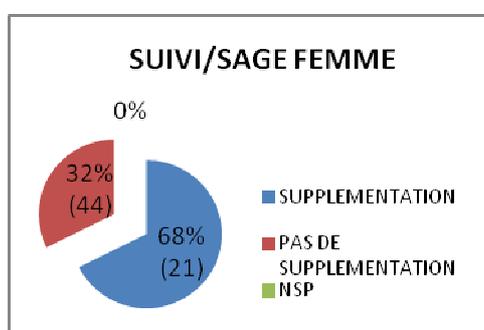
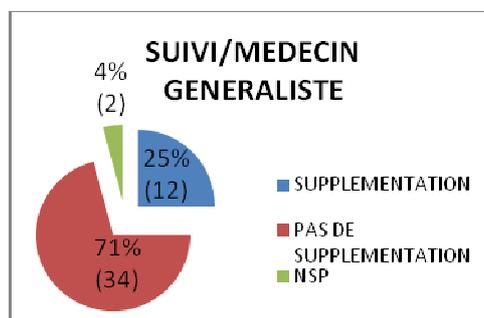
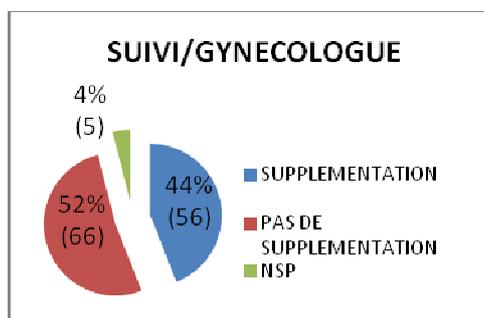
Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\text{Chi}^2 = 0,075, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées selon la présence d'un port de vêtements couvrants ou non.

3. ACCOUCHEMENT RECENT ET SUPPLEMENTATION.



Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\text{Chi}^2 \text{ corrigé/Yates} = 0,48, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées selon l'existence d'un accouchement récent ou non.

4. PROFESSIONNEL SUIVANT LA GROSSESSE ET SUPPLEMENTATION.



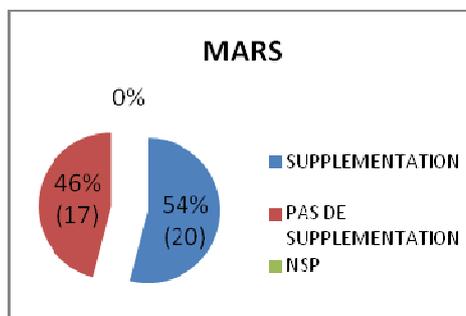
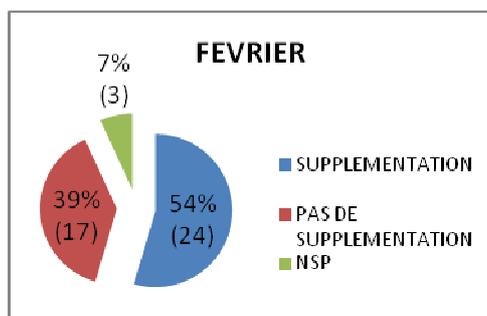
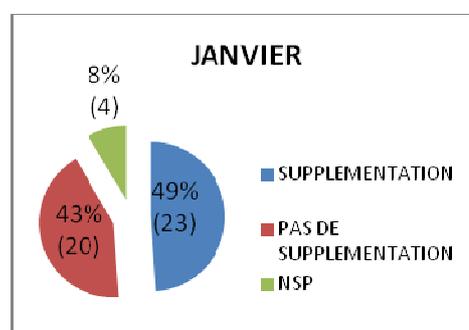
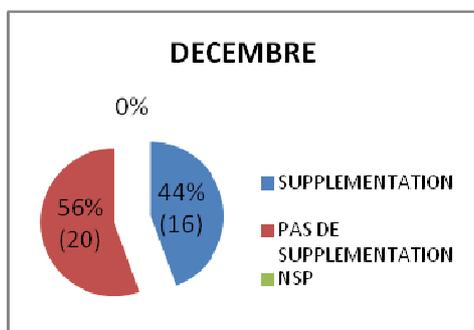
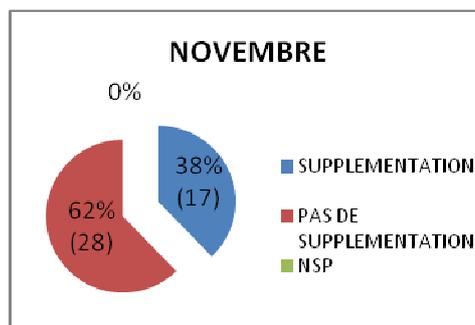
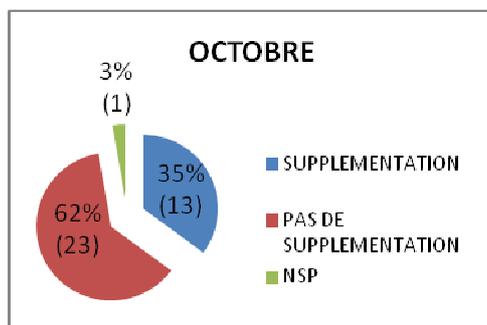
Différence **significative** $p < 0,001$ (χ^2 sur les modalités sage femme/gynécologue/médecin généraliste=17,88,ddl=2) du taux de femmes supplémentées selon le professionnel réalisant le suivi de grossesse.

Différence **non significative** $p < 0,05$ ($\chi^2=1,46, p < 0,05, \text{ddl}=1$) du taux de femmes supplémentées entre les femmes suivies par les **gynécologues et par les sage-femmes**

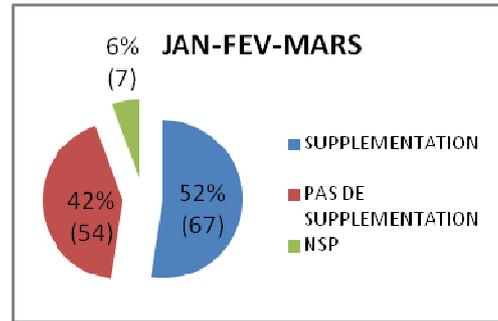
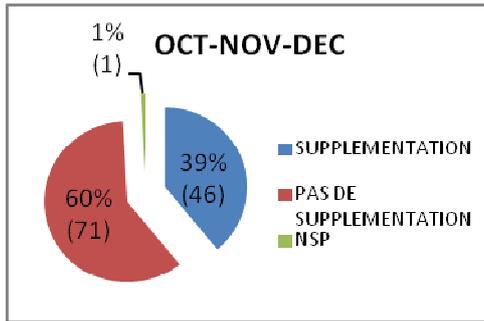
Différence **significative** $p < 0,02$ ($\chi^2=5,49, \text{ddl}=1$) du taux de femmes supplémentées entre celles suivies par les **médecins généralistes et celles suivies par les gynécologues, Risque Relatif = 1,77** en faveur d'une plus fréquente supplémentation chez celles suivies par les gynécologues.

Différence **significative** $p < 0,001$ ($\chi^2=18,65, \text{ddl}=1$) du taux de femmes supplémentées entre celles suivies par les **médecins généralistes et celles suivies par les sage-femmes, Risque Relatif = 2,58** en faveur d'une plus fréquente supplémentation celles suivies par les sage-femmes.

5. MOIS/PÉRIODE D'ACCOUCHEMENT ET SUPPLEMENTATION.



Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\chi^2 = 6,97$, $ddl = 5$) du taux de femmes supplémentées selon le mois d'accouchement.

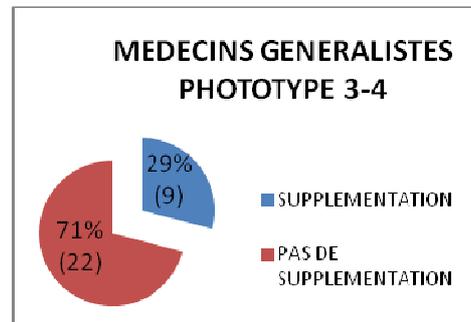
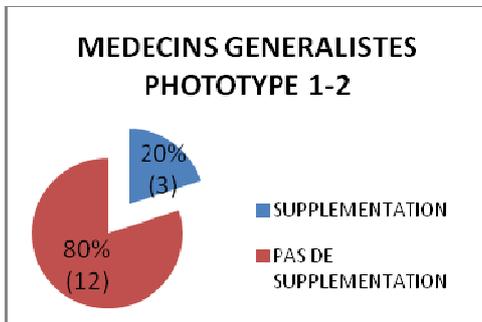


Différence significative, $p < 0,05$ ($\chi^2 = 6,26, ddl = 1$) des taux de femmes supplémentées entre la période octobre-novembre-décembre et la période janvier-février-mars. Risque relatif = 1,41 dans le sens d'une supplémentation plus fréquente en janvier-février-mars.

6. SUPPLEMENTATION SELON LE PROFESSIONNEL SUIVANT LA GROSSESSE.

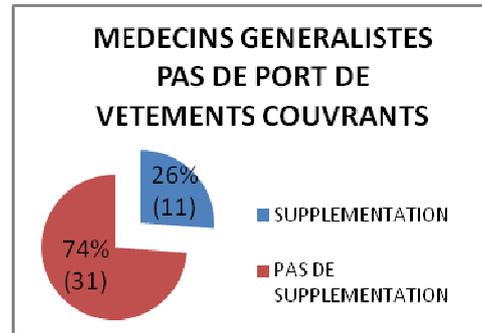
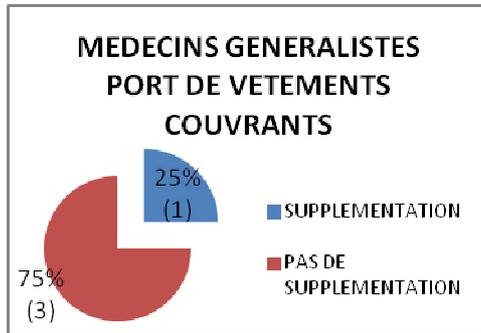
a) Médecins généralistes.

- Supplémentation et phototype.



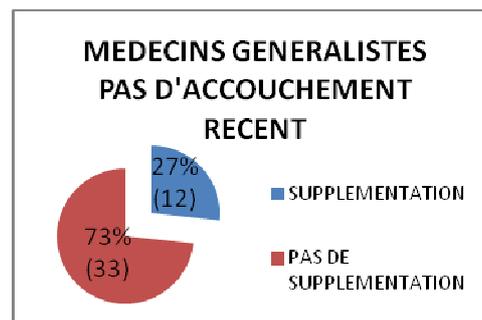
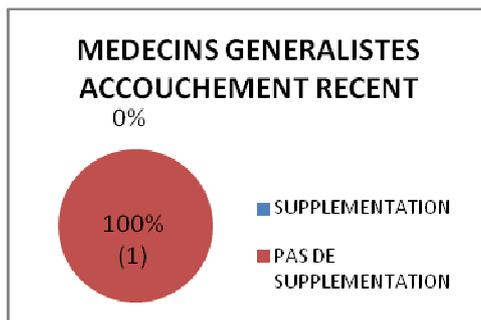
Différence non significative, $p < 0,05$ (χ^2 corrigé par Yates = 0,6, $ddl = 1$) du taux de femmes supplémentées suivies par les médecins généralistes selon les phototype 1-2 et 3-4.

- Supplémentation et port de vêtements couvrants.



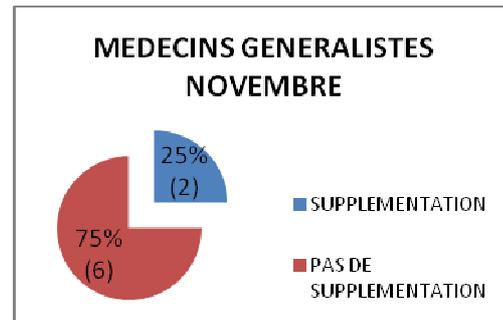
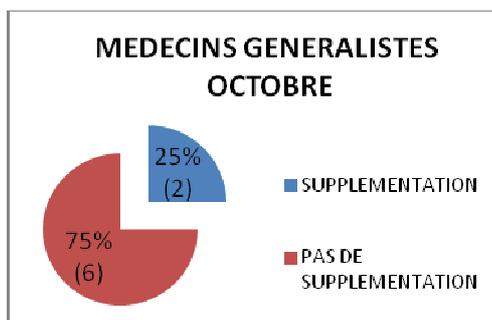
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi2 corrigé par Yates=3,148,ddl=1) du taux de femmes supplémentées suivies par les médecins généralistes selon l'existence d'un port de vêtements couvrants ou non.

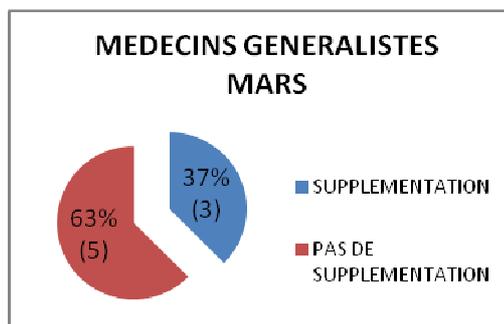
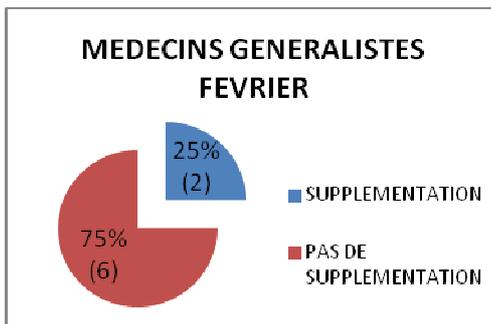
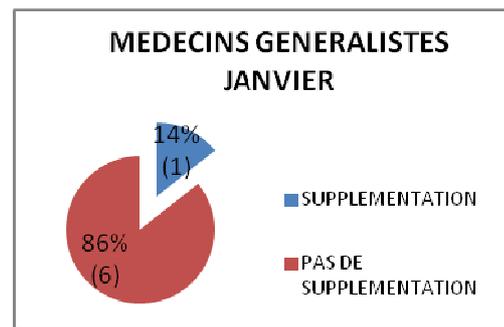
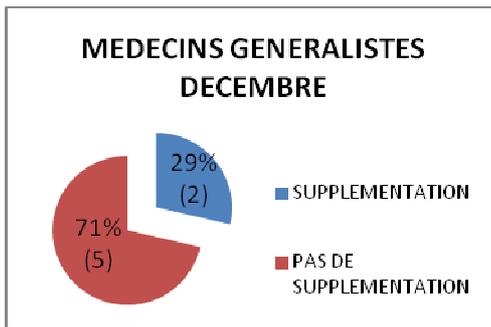
- Supplémentation et accouchement récent



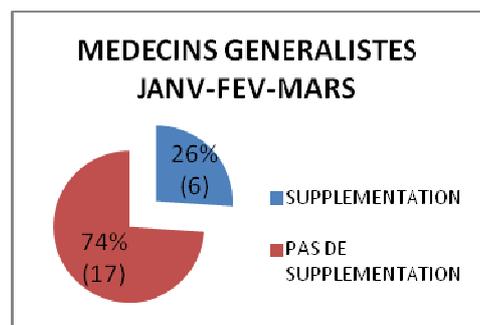
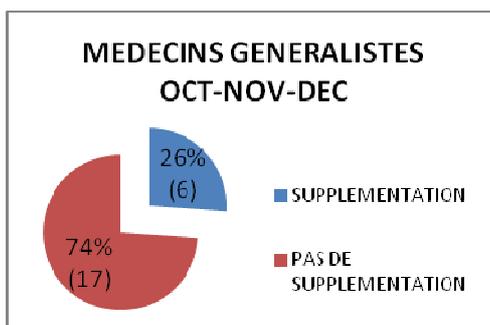
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi2 corrigé par Yates=2,32,ddl=1) du taux de femmes supplémentées suivies par les médecins généralistes selon l'existence d'un accouchement récent ou non.

- Supplémentation et mois/période d'accouchement.





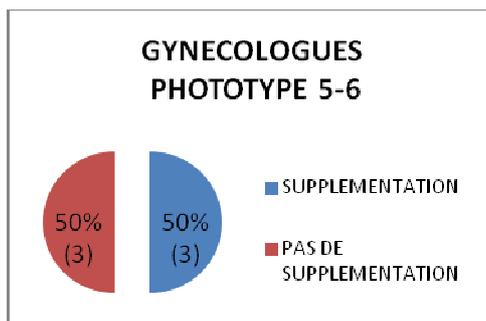
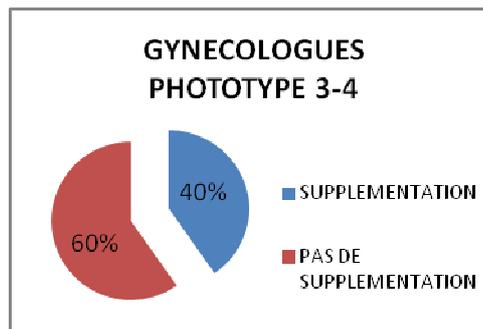
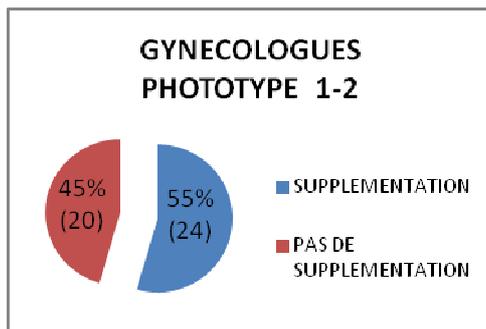
Pas de test statistique possible, les effectifs étant trop petits



Aucune différence significative, les résultats étant strictement identiques

b) Gynécologues.

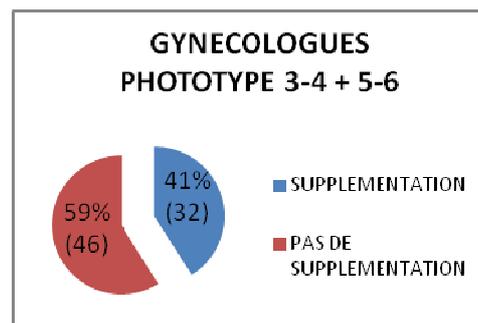
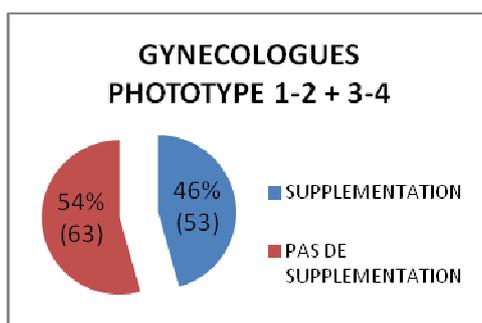
- Supplémentation et phototype.



Différence **non significative** $p < 0,05$ ($\text{Chi}^2 = 2,24, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue entre les phototype 1-2 et 3-4.

Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé selon Yates = 0,227, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue entre les phototype 1-2 et 5-6.

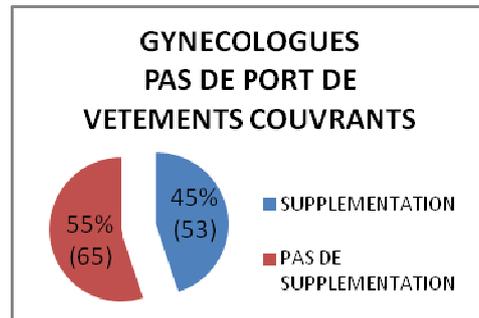
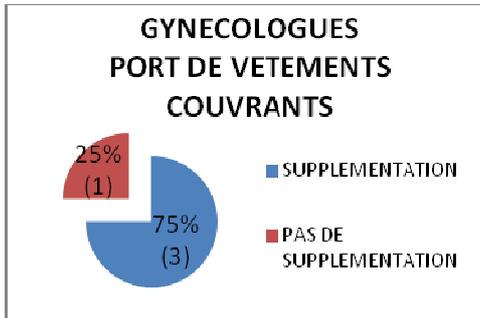
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé selon Yates = 0,33, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue entre les phototype 3-4 et 5-6.



Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé par Yates = 0,2, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue entre les phototype 1-2 + 3-4 et 5-6.

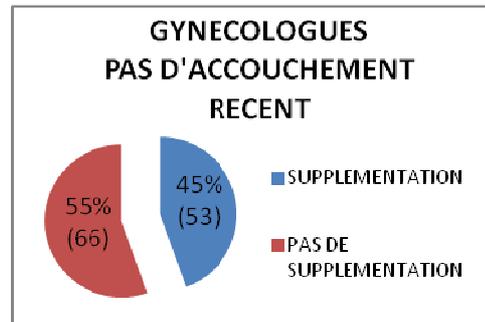
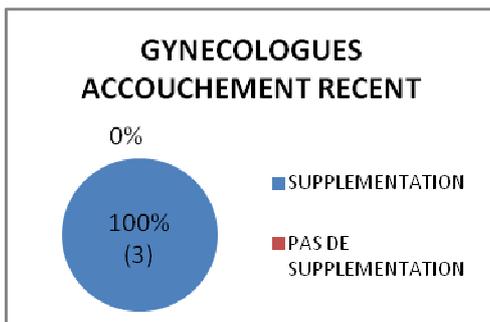
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé selon Yates = 2,08, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue entre les phototype 1-2 et 3-4 + 5-6.

- Supplémentation et port de vêtements couvrant.



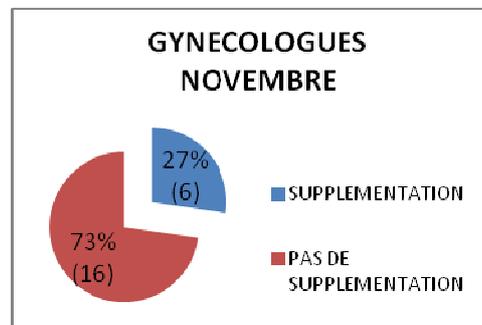
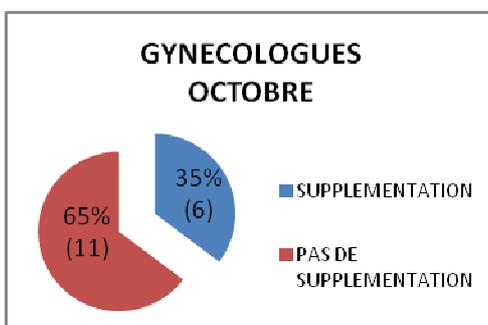
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi2 corrigé selon Yates=1,6, ddl=1) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue selon l'existence d'un port de vêtements couvrants ou non.

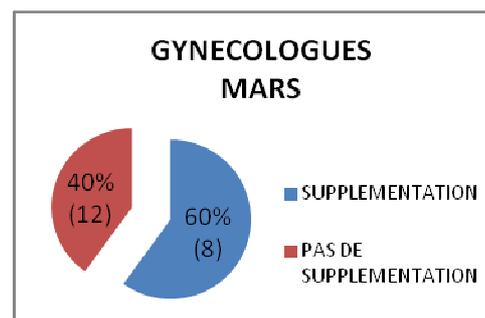
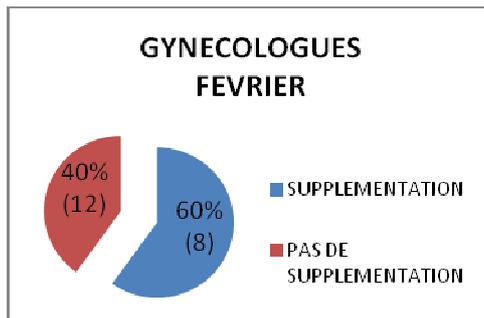
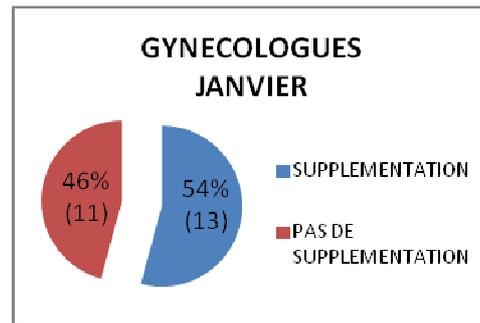
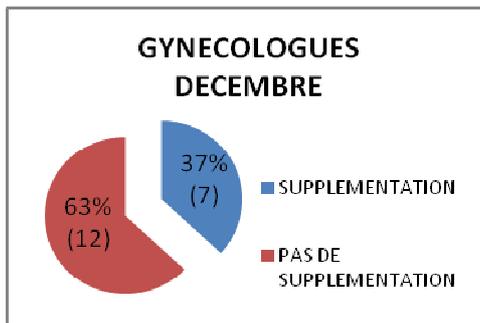
- Supplémentation et accouchement récent.



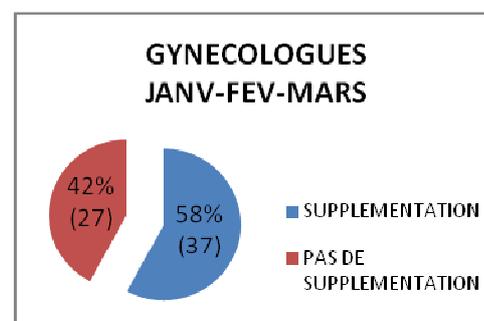
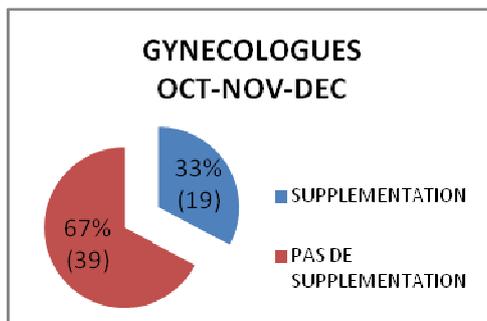
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi2 corrigé selon Yates=3,78, ddl=1) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue selon la présence d'un accouchement récent ou non.

- Supplémentation et mois/période d'accouchement.





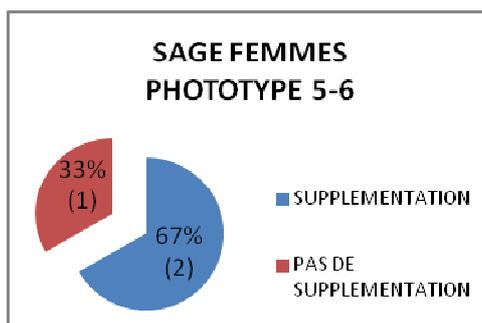
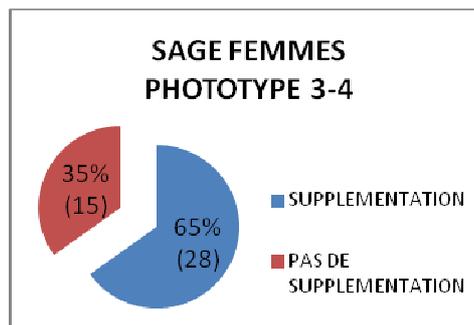
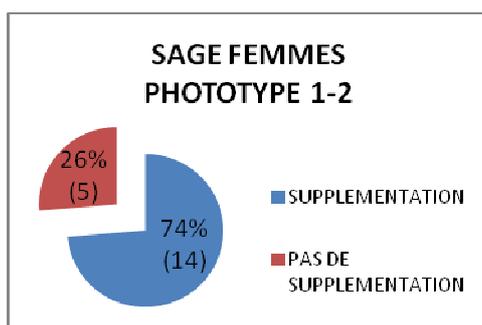
Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\text{Chi}^2 = 8,32, \text{ddl} = 5$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue selon le mois d'accouchement.



Différence **significative**, $p < 0,05$ ($\text{Chi}^2 = 7,68, p < 0,05, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par un gynécologue selon la période d'accouchement. **Risque relatif = 1,81 en faveur d'une supplémentation plus fréquente sur la période janvier-février-mars que sur la période octobre-novembre-décembre.**

c) Sage-femmes.

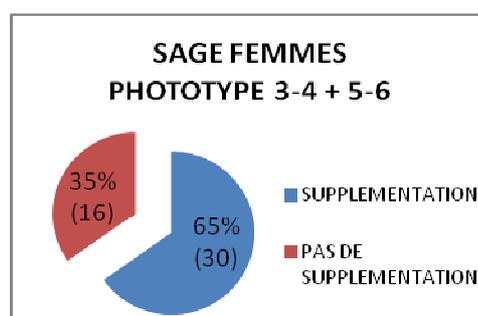
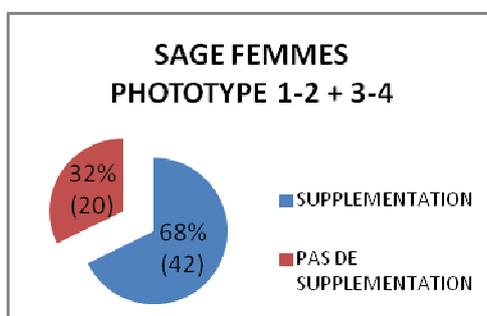
- Supplémentation et phototype.



Différence **non significative**, $p < 0,05$ ($\text{Chi}^2 = 0,43, \text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme entre les phototypes 1-2 et 3-4.

Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé par Yates = 0,42, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme entre les phototypes 1-2 et 5-6.

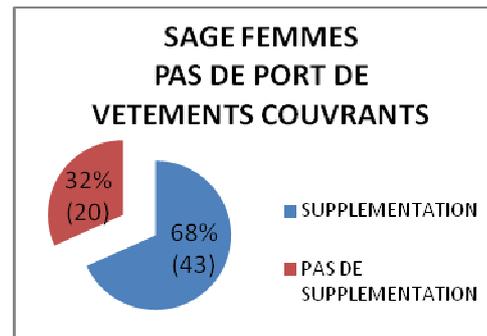
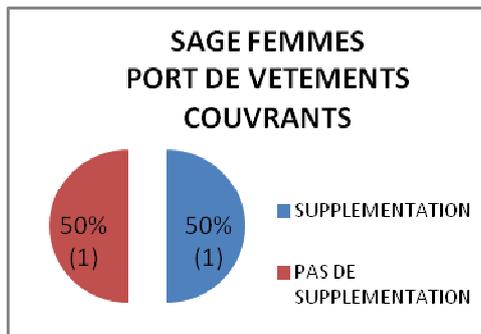
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé par Yates = 0,41, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme entre les phototypes 3-4 et 5-6.



Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi^2 corrigé par Yates = 0,38, $\text{ddl} = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme entre les phototypes 1-2+3-4 et 5-6.

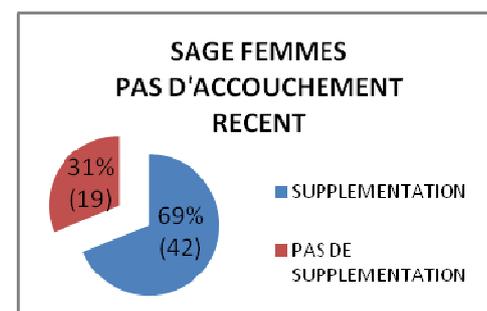
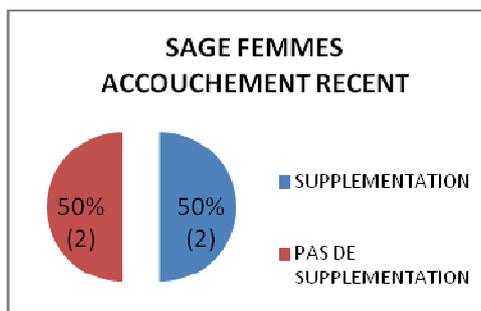
Différence **non significative**, $p < 0,05$ (Chi2 corrigé = 0,44, ddl = 1) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme entre les phototypes 1-2 et 3-4+5-6.

- Supplémentation et port de vêtements couvrants.



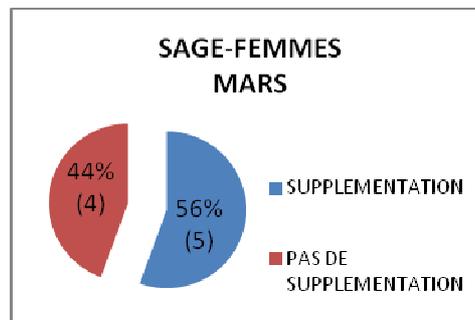
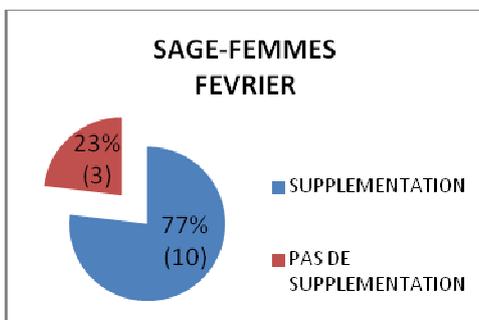
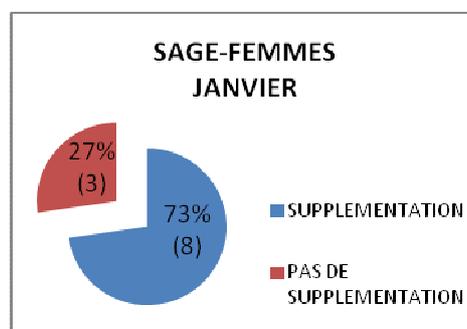
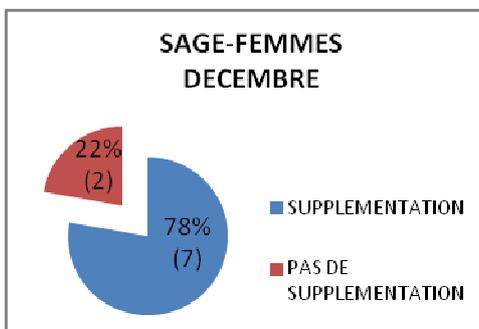
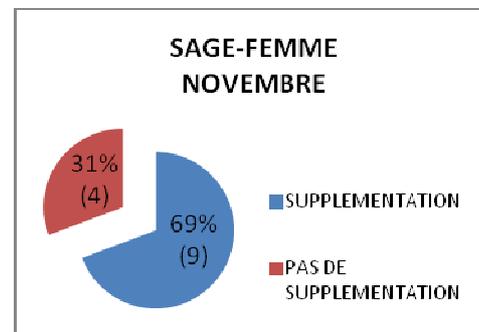
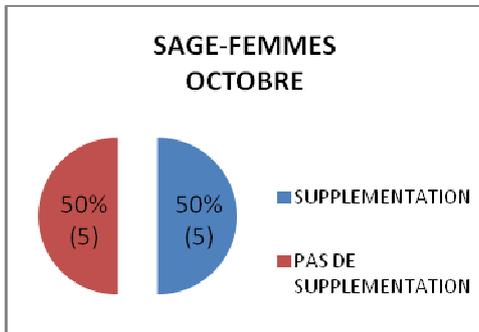
Différence **non significative** (Chi2 corrigé par Yates = 0,642, $p < 0,05$, ddl = 1) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme selon l'existence d'un port de vêtements couvrants ou non.

- Supplémentation et accouchement récent.

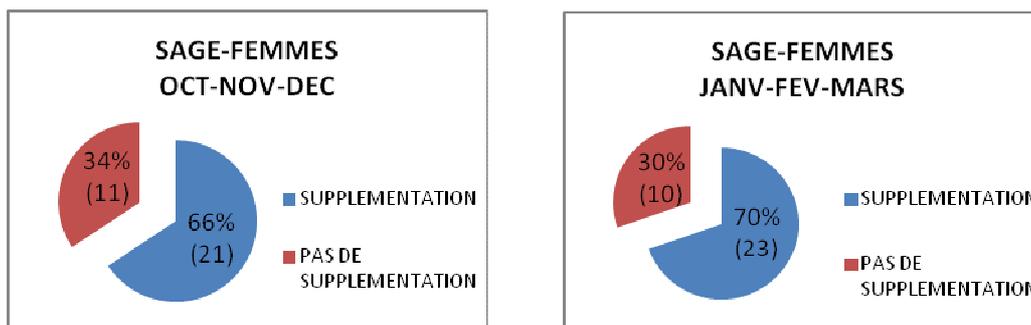


Différence **non significative** $p < 0,05$ (Chi2 corrigé par Yates = 0,68, ddl = 1) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme selon la présence d'un accouchement récent ou non.

- Supplémentation et mois/période d'accouchement.



Analyse statistique impossible, les effectifs étant trop petits



Différence **non significative** $p < 0,05$ ($\chi^2 = 0,12, p < 0,05, ddl = 1$) du taux de femmes supplémentées et suivies par une sage-femme selon la période d'accouchement.

IV. DISCUSSION

A. DETERMINATION DE LA PREVALENCE LOCALE DE LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DURANT LA GROSSESSE : UN OBJECTIF ATTEINT MALGRE QUELQUES INCERTITUDES.

1. MOINS D'UNE FEMME SUR 2 SUPPLEMENTEE.

Sur la population des accouchées au CH Romorantin-Lanthenay entre le 1er octobre 2012 et le 31 mars 2013 notre étude rapporte que la prévalence de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse était de 46%.

2. UN RESULTAT A PONDERER.

Ce résultat comporte une marge d'erreur liée :

- aux 8 patientes « Ne Sait Pas » qui ne savaient pas répondre si elles avaient reçu de la vitamine D durant leur grossesse et dont l'étude du dossier n'a pas permis d'avoir une réponse certaine.
- aux 20 patientes considérées comme perdues de vue, le recueil des données n'ayant pas été fait ou uniquement partiellement malgré l'étude secondaire des dossiers et l'appel téléphonique des patientes. Le pourcentage de perdues de vue est donc de 8% de l'échantillon global de notre étude, ce qui reste acceptable pour l'analyse de nos données.

Il est à noter que le nombre de questionnaires recueillis (246) ajouté aux perdus de vu (20) correspond sur 6 mois aux chiffres habituels du nombre d'accouchées au CH

Romorantin-Lanthenay qui ont été ces dernières années de 550 en 2012 et 608 en 2011 et que par ailleurs le pourcentage de perdu de vue (8%) est acceptable pour l'interprétation des résultats.

Nous n'avons pas retrouvé d'études similaires ou portant sur l'épidémiologie de la supplémentation en vitamine D de la femme enceinte en France, à laquelle nous aurions pu comparer ce résultat. En région Centre, les seules données ayant trait à la périnatalité sont celles de l'ORS Centre (Observatoire Régional de Santé de la région Centre) qui exploite depuis plusieurs années les Certificats de santé de l'examen du nouveau né au 8^{ème} jour (CS8) avec des informations sur l'âge de la mère, la parité des mères, le suivi échographique per partum, la participation à la préparation à l'accouchement, les caractéristiques de l'accouchement, l'état de santé des nouveau-nés mais aucun item sur la supplémentation en vitamine D durant la grossesse n'y figure.

B. LA DOSE AU 3^{ème} TRIMESTRE DE GROSSESSE PREFEREE.

Dans notre étude, la supplémentation a été apportée pour 89% des femmes supplémentées par une ampoule unique de 80000 ou 100000 UI au 6^{ème} ou 7^{ème} mois de grossesse, ce qui correspond aux recommandations actuelles françaises.

Cette dose unique est en effet considérée comme le mode de supplémentation préférentiel s'il y a lieu par l'ensemble des recommandations à l'exception de celles du GRIO qui sous-entend un dosage préalable et un schéma d'attaque en fonction, si présence de facteurs de risque de carence mais cette recommandation s'inscrit comme un détail des recommandations que formulent le GRIO pour la population générale et de par sa composition (groupe d'experts spécialiste des ostéoporoses) il est fort probable que ce ne soit pas auprès de cet instance que les praticiens cherchent l'information touchant les femmes enceintes, ce que semble nous confirmer cette étude.

C. RECHERCHE DE FACTEURS INFLUENCANT CETTE SUPPLEMENTATION.

1. PAS D'INFLUENCE DU PHOTOTYPE, DE L'EXISTENCE DU PORT DE VETEMENTS COUVRANTS NI D'UN ACCOUCHEMENT RECENT : UN RESULTAT DIFFICILE A EXPLOITER.

Toutes patientes comprises comme étudiées selon le professionnel faisant le suivi, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les prévalences de supplémentation selon les différents phototypes des femmes enceintes, l'existence d'un port de vêtements couvrants la tête et les extrémités ou la présence d'un accouchement récent.

Cette absence de différence est difficile à interpréter car possiblement biaisée par la petitesse des effectifs des femmes portant des vêtements couvrants, des femmes de phototypes 5-6 et des femmes ayant eu un accouchement récent avec allaitement de plus de 3 mois.

En effet, parmi la population étudiée, 34% était de phototype 1-2, 64% de phototype 3-4, 4% de phototype 5-6, 5% portaient des vêtements couvrants et 3% avaient eu un accouchement récent avec allaitement de plus de 3 mois. Il aurait été intéressant de pouvoir comparer ces chiffres à des données antérieures reconnues notamment sur le port de vêtements couvrants et le phototype mais nous n'avons pas retrouvé de données épidémiologiques sur la population féminine en Loir et Cher, à fortiori enceintes à Romorantin-Lanthenay.

Cette comparaison aurait pu nous aider à mieux appréhender le possible biais dû à la petitesse de ces effectifs, qui peut être liée en partie à l'existence de ces 20 perdues de vue et des 8 « Ne sait pas » dont on peut imaginer que l'impossibilité de recueil des données aurait pu provenir de difficultés liées à la barrière de la langue chez des patientes d'origine étrangère. Cette remarque aurait pu être explicitée ou non si nous avions eu des chiffres antérieurs concernant ces particularités, différents ou pas de ceux retrouvés dans notre étude.

Par ailleurs, ces petits effectifs ont pu être d'autant plus dommageable qu'on peut remarquer que même s'il n'y a pas de différence significative, la prévalence de la supplémentation est cependant plus importante chez les femmes de phototype 5-6 que celles de phototype 3-4 et de phototype 1-2 (56% contre 42 et 52% respectivement) et plus importante chez les femmes ayant eu un accouchement récent avec allaitement de plus de 3 mois, 62% versus 46%. Cette influence n'est cependant pas retrouvée dans le cas d'un port de vêtements couvrants la tête et les extrémités avec même une supplémentation plus fréquente pour celles n'en portant pas (46% versus 39%).

Une étude sur une plus grande période ou sur plusieurs centres hospitaliers afin d'avoir un échantillon plus grand serait donc utile pour rechercher l'influence de ces facteurs sur la prévalence de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse.

2. INFLUENCE DE LA PERIODE D'ACCOUCHEMENT, UN RESULTAT BIAISE ?

Sur l'ensemble de la population étudiée, la supplémentation en vitamine D était statistiquement plus fréquente sur la période d'accouchement janvier-février-mars que sur la période d'accouchement octobre-novembre-décembre (RR 1,41)

Cette différence significative se retrouve quand le suivi de grossesse était réalisé par un gynécologue (RR 1,81) mais pas lorsque la grossesse était suivie par un médecin généraliste ou une sage-femme.

Ceci peut être dû à une adéquation aux recommandations, notamment du CNGOF mais aussi au biais lié à l'information par cette étude, car même si la diffusion de l'information a été la plus minimaliste possible, certains praticiens faisant des suivis de grossesse ont été au fait de cette étude et leur prescription a pu, peut-être, en être influencée (cf. M & M).

Pour limiter ce biais potentiel, une diffusion de l'information de cette étude encore moins importante ou la réalisation d'une étude rétrospective et non prospective serait utile.

3. INFLUENCE DU PROFESSIONNEL FAISANT LE SUIVI DE GROSSESSE.

a) Professionnel faisant le suivi de grossesse : un critère difficile à préciser mais au final assez proche des données nationales récentes.

Dans le recueil des données de notre étude, une grande difficulté s'est posée pour préciser le professionnel faisant le suivi de grossesse. En effet, nous avons décidé de préciser la profession du praticien faisant le suivi de grossesse afin d'avoir une idée de qui supplémentait et ne supplémentait pas en vitamine D et de potentiels facteurs influençant cette supplémentation.

Il nous était donc indispensable pour ce faire d'avoir les 2 informations : qui a supplémenté et qui aurait pu le faire dans le cas où la patiente ne l'a pas été et la détermination de la personne qui a fait le suivi de grossesse paraissait être la manière la plus simple d'avoir ces 2 informations. D'autant plus qu'au vu des recommandations HAS concernant le suivi de grossesse, nous pensions que le suivi de grossesse était relativement stéréotypé avec un professionnel principal faisant le suivi, travaillant éventuellement en partenariat avec d'autres professionnels pour certains points spécifiques liés à la grossesse (échographies, préparation à la naissance, formalités administratives, consultation du 4^{ème} mois, ...) et de manière systématique à partir du 8^{ème} mois par un gynécologue obstétricien en vue de l'accouchement.

En pratique, les suivis étaient parfois moins simples avec des intervenants multiples pas toujours coordonnés voire en « double emploi » et c'est d'ailleurs ce qu'avait constaté une consœur dans sa thèse en 2006 réalisée à Perpignan et qui retrouvait des suivis de grossesse très variables avec des intervenants multiples qui suivaient la patiente en parallèle parfois sans échange d'informations. (118)

Par ailleurs la consultation du 8^{ème} mois avec cet intervenant obligatoire, venant en sus du suivi habituel lorsque celui-ci n'était pas réalisé par un gynécologue obstétricien a pu semer le trouble dans la détermination du professionnel faisant le suivi de grossesse. S'y est ajouté l'intervention de la sage-femme hospitalière venant soit en sus du suivi par le gynécologue obstétricien hospitalier, soit de façon autonome dans le suivi de la patiente, soit en consultation unique du 4^{ème} mois pour les patientes suivies en ambulatoire, ce selon les pratiques de chacun. Pour ces raisons il a été indispensable d'établir les consignes décrites dans le chapitre Matériel et Méthode.

Ainsi, même si plusieurs intervenants participaient au suivi de grossesse, le fait de demander à la patiente qui était le professionnel qui faisait son suivi et lorsqu'il y avait hésitation de l'aider en lui demandant qui la suivait sur la plus longue période ou du moins sur la période englobant le 6^{ème} -7^{ème} mois a certainement permis d'avoir une meilleure idée de qui supplémentait en vitamine D mais pas forcément de qui faisait vraiment le suivi de grossesse et nous avons d'ailleurs vu passer plusieurs dossiers où par exemple le suivi était multiple et la vitamine D avait été prescrite par la sage-femme à l'occasion d'une consultation

hospitalière et dans ces cas ,nous avons pris le parti de considérer le suivi comme réalisé par la sage-femme pour avoir un meilleur reflet de qui supplémentait en vitamine D alors que le suivi avait dans les faits pu être fait par un autre professionnel. Il est évident que ce genre de difficulté a pu entraîner des erreurs dans le recueil de cette donnée et possiblement entraîner des biais.

Une alternative aurait certainement été d'avoir un item dans le questionnaire « si supplémentation, qui l'a prescrite ? » et un item « professionnel faisant le suivi de grossesse » qui aurait permis d'être plus réaliste et plus clair pour un recueil de données plus standardisé et moins source d'erreurs.

Mais au final, malgré ces imprécisions, les résultats obtenus sont assez proches des données épidémiologiques nationales concernant le suivi de grossesse.

Ainsi, nous pouvons remarquer que la qualité du suivi de grossesse était globalement conforme aux recommandations de l'HAS avec 2% uniquement sans suivi ou après 7 mois de grossesse et avec un suivi pour 20% par les médecins généralistes, 26% par les sage-femmes et 52% par les gynécologues, une répartition entre les acteurs de soins primaires (médecins généralistes, gynécologues médicaux, sage-femmes) et de soins secondaires (gynécologues obstétriciens) probablement assez équivalentes bien que la distinction entre gynécologues médicaux et obstétriciens n'ait pas été faite.

De plus, dans l'Enquête périnatale 2010 réalisée par l'Unité de Recherche Epidémiologique sur la Santé périnatale et la Santé des Femmes et des Enfants de l'Inserm (unité Inserm 953) et mise en œuvre par la Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES) et la Direction générale de la santé (DGS), les chercheurs retrouvent un suivi de grossesse de plus en plus souvent effectué par un médecin généraliste avec 23,8 % des cas (contre 15,4 % en 2003), une sage-femme en maternité (39,4 % des cas contre 26,6 % en 2003) ou une sage-femme libérale (15,6 % des cas) pour les situations à bas risque, même si nos chiffres eux étaient toutes grossesses confondues, quel que soit le niveau de risque de la grossesse.

Enfin, une étude menée par des médecins généralistes en 1996 dans les Vosges et publiée par la société française de Médecine Générale a retrouvé des taux variant de 13 à 16% de grossesses suivies par médecins généralistes. (119)

A noter que nous n'avons pas trouvé de données régionales voire locales sur ce suivi de grossesse ,les seules données ayant trait à la périnatalité dans la région étant celles de l'ORS Centre (Observatoire Régional de Santé de la région Centre) qui exploite depuis plusieurs années les Certificats de santé de l'examen du nouveau au 8^{ème} jour (CS8) et que nous avons déjà abordé au début de cette discussion.

b) Une prévalence de supplémentation faible chez les médecins généralistes.

La prévalence de la supplémentation en vitamine D lorsque la grossesse était suivie par un généraliste était de 25%.

Ce résultat semble montrer un faible intérêt des médecins généralistes pour cette supplémentation. Même si il peut y avoir des disparités d'exercice au sein de ce groupe « médecins généralistes », le taux de 25% est particulièrement faible et par ailleurs probablement non influencé par les situations à risque d'hypovitaminose D que nous avons étudiées avec une incertitude cependant sur ce point liée aux petits effectifs.

Ce fait est d'autant plus marquant que la plupart du temps, les médecins généralistes qui suivent des grossesses sont souvent des médecins à orientation gynécologique ou du moins habitués à en suivre et visiblement l'information concernant les recommandations liées à la supplémentation en vitamine D ne semble pas avoir été reçue ou considérée ou peut être liée à un parti pris dans un contexte de recommandations diverses voire opaques. En effet comme vu dans notre 1ère partie, les recommandations sont multiples et hétérogènes et par ailleurs celles émanant du gouvernement (HAS et PNNS) et probablement donc plus utilisés comme références par les médecins généralistes, ne proposent pas de supplémentation systématique mais plutôt lorsqu'il existe un risque d'hypovitaminose D.

Dans notre étude, de part de faibles effectifs des patients notamment à risque d'hypovitaminose D, il nous est difficile de statuer sur une adéquation entre la pratique des médecins généralistes et les recommandations. Cependant, les effectifs étaient corrects sur les périodes d'accouchement et là aucune différence n'a été retrouvée. Il est donc plus probable que cette faible supplémentation soit plus due à un faible intérêt des médecins généralistes.

Pour étayer ces hypothèses, une étude qualitative sur les motivations à la prescription ou non prescription de vitamine D durant la grossesse pourrait être intéressante.

c) Supplémentation en vitamine D plus fréquente quand la grossesse est suivie par une sage-femme ou un gynécologue, biais d'étude ou réalité de terrain ?

La prévalence de la supplémentation a été retrouvée de 25% lorsque la grossesse était suivie par un médecin généraliste, 44% par un gynécologue et 68% par une sage-femme.

Cette supplémentation a été statistiquement plus fréquente chez les gynécologues que chez les médecins généralistes (RR 1,77), chez les sage-femmes que chez les médecins généralistes (RR 2,58), mais non statistiquement différente entre les gynécologues et les sage-femmes.

Ces résultats sont à pondérer car :

- dans le bassin de Romorantin-Lanthenay, les sage-femmes sont peu nombreuses et les sage-femmes libérales s'occupent principalement de la préparation à la naissance et rarement du suivi de grossesse alors que l'unique sage-femme hospitalière à faire des consultations externes s'occupe préférentiellement de suivis de grossesse et les taux de supplémentation imputés aux sage-femmes sont en grande partie de son fait.
- Par ailleurs concernant les gynécologues, il est important ici de rappeler qu'étaient regroupés sous cette appellation gynécologues obstétriciens et médicaux comprenant à Romorantin-Lanthenay et ses alentours

respectivement 3 obstétriciens hospitaliers et 2 médicaux libéraux. A ces professionnels ont pu s'ajouter quelques gynécologues d'autres villes, qui suivaient des patientes ayant accouché « accidentellement » ou non à Romorantin, mais de manière anecdotique. La prévalence de supplémentation retrouvée est donc une moyenne et a pu être influencée de façon inhomogène selon le gynécologue suivant la patiente, mais notre étude ne nous permet pas de le préciser.

- Enfin il faut souligner que ces forts taux de prévalence de supplémentation liés au suivi par les gynécologues et sage-femmes peuvent avoir été biaisés par un possible intérêt suscité par notre étude ce d'autant que comme nous venons de le voir ces catégories regroupent en majorité des praticiens du CH Romorantin où a été menée l'étude et ce même si la diffusion de l'information a été la plus minimaliste possible.

A ajouter à ce constat le fait que la supplémentation a été statistiquement plus fréquente sur la 2^{ème} partie de notre étude lorsque la grossesse était suivie par les gynécologues, période qui correspond certes à une période plus à risque d'hypovitaminose D mais période également sur laquelle un possible biais lié à la diffusion de l'information de notre étude peut s'être exprimé.

A remarquer cependant que cette différence de supplémentation selon la période d'accouchement n'a pas été retrouvée lorsque la grossesse était suivie par les sage-femmes, dénotant ainsi une constance dans les pratiques de supplémentation, positive puisque ne semblant pas influencée par notre étude mais peut-être un peu moins adaptée aux recommandations, même s'il est difficile de faire ce reproche devant un tel taux de supplémentation (68%).

- Par ailleurs, il faut rappeler ici que les recommandations émanant du CNGOF, et peut être plus considéré par les gynécologues et sage-femmes comme référence, recommande une supplémentation plus systématique que les autres sources, ce qui peut expliquer aussi cette différence de prévalence de la supplémentation avec les médecins généralistes.

Au final, il est donc difficile de savoir si cette différence de supplémentation selon le professionnel faisant le suivi de grossesse est le reflet de pratiques habituelles ou liées à l'étude et il aurait été peut être plus judicieux de réaliser cette étude de janvier à juin voire septembre et de limiter encore plus l'information diffusée, notamment en réalisant une étude rétrospective par exemple.

On peut cependant espérer que ce potentiel changement de pratique se pérennise et permette une meilleure couverture de la supplémentation en vitamine D des femmes dans le bassin de Romorantin-Lanthenay durant leur grossesse.

V. CONCLUSION

En conclusion, malgré quelques biais liés à la diffusion de l'information sur la supplémentation en vitamine D de la femme enceinte par notre étude et aux petits effectifs par un échantillon certainement trop petit, notre étude nous permet de conclure que :

- La prévalence de la supplémentation en vitamine D des femmes enceintes chez les femmes accouchant au CH Romorantin-Lanthenay du 01/10/2012 au 31/03/2013 est de 46%.
- La dose unique aux alentours du début du 3^{ème} trimestre est le mode de supplémentation le plus fréquemment retrouvé (89%) en concordance aux recommandations françaises.
- Cette supplémentation est statistiquement plus fréquente lorsque le suivi de grossesse est réalisé par une sage-femme ou un gynécologue, avec une prévalence de supplémentation relativement faible lorsque la grossesse est suivie par un médecin généraliste avec uniquement 1 femme sur 4 supplémentée. Cette différence peut être liée à un intérêt médiocre pour ce sujet des médecins généralistes mais aussi à une différence fondamentale dans les recommandations actuelles avec une supplémentation systématique proposée par le CNGOF et uniquement pour les femmes à risque par les recommandations gouvernementales. Une étude qualitative sur les motivations à la prescription et non prescription de la vitamine D au cours de la grossesse serait utile pour préciser ces hypothèses.
- Cette supplémentation est statistiquement plus fréquente sur la période janvier-février-mars surtout lorsque la grossesse est suivie par un gynécologue en rapport soit à une adéquation aux recommandations soit au biais lié à la diffusion de l'information de notre étude. Une étude sur une plus longue période avec une information moindre, par exemple en réalisant une étude rétrospective pourrait être dans ce sens utile.
- Nous n'avons pas retrouvé d'influence statistique des facteurs de risque d'hypovitaminose D (phototype, existence d'un port de vêtements couvrants, accouchement récent avec allaitement de plus de 3 mois) sur la prévalence de la supplémentation, possiblement en partie à cause des petits effectifs, d'autant plus que la supplémentation avait tendance à être fréquente mais dans différence significative lorsque le phototype était 5-6 ou lorsqu'il y avait un accouchement récent. Une étude avec un plus grand échantillon serait donc utile.

A la lumière de notre étude qui montre une prévalence de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse inférieure à 50% et des pratiques hétérogènes notamment selon le praticien faisant le suivi de grossesse, on peut se demander si les recommandations

actuelles françaises par leur diversité et parfois leur manque de clarté n'entraînent pas des différences de prise en charge des femmes enceintes sur le plan de la supplémentation en vitamine D.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu en introduction, l'EBM nous apporte plusieurs faits nouveaux qui s'ajoutent à nos recommandations hexagonales plus anciennes :

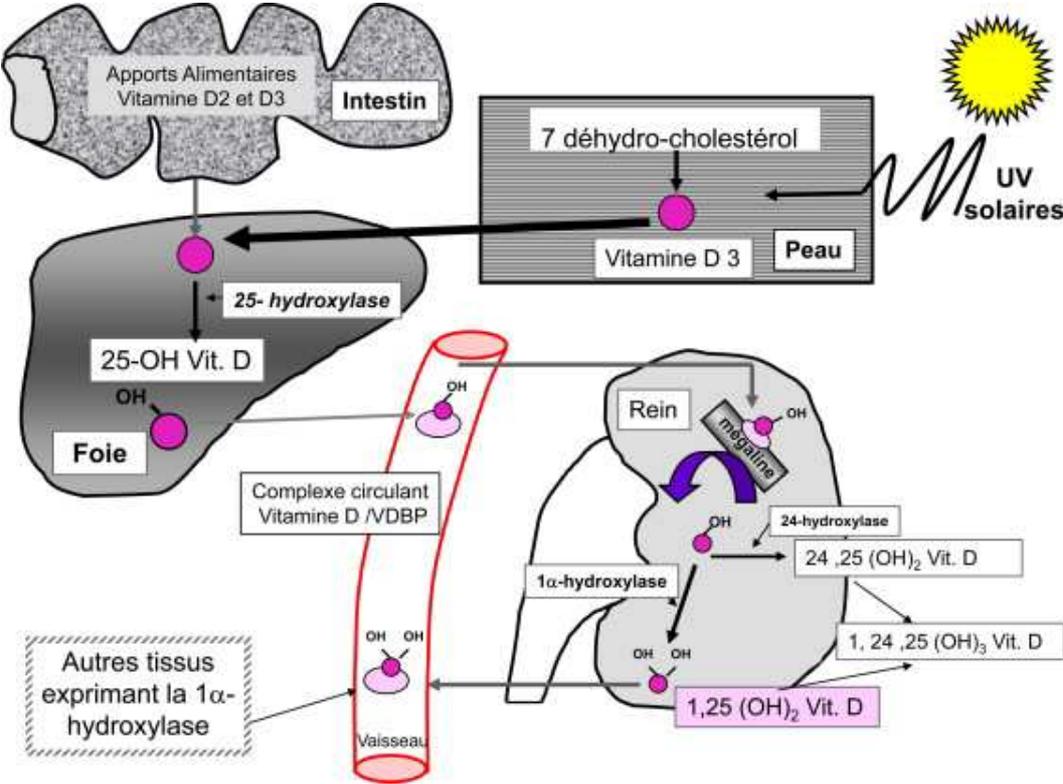
- Une prévalence forte d'hypovitaminose D notamment chez les femmes enceintes et ce même en l'absence de facteurs de risque d'hypovitaminose D connus.
- De probables effets néfastes inconnus jusqu'alors de l'hypovitaminose D maternelle durant la grossesse sur la santé de la mère (augmentation du risque de pré éclampsie, diabète gestationnel, vaginose, maladies parodontales, syndrome dépressif, déminéralisation osseuse) et de son enfant (prématurité, SGA, surpoids dans l'enfance, infections respiratoires du nourrisson), dont l'imputabilité certaine reste à démontrer par des essais contrôlés randomisés (RCT) de meilleure qualité.
- Une probable inadéquation des doses actuellement proposées de supplémentation avec lors d'essais récents, qui nécessitent d'être confirmés par d'autres RCT, la définition de doses nécessaires à hauteur de 4000 UI/jr pour prévenir l'hypovitaminose D maternelle.

Il paraît donc primordial que nos sociétés savantes françaises se positionnent prochainement et selon l'avancement des essais thérapeutiques sur la supplémentation en vitamine D durant la grossesse afin d'assurer une meilleure homogénéité des pratiques et une prévention des effets néfastes potentiels de l'hypovitaminose D maternelle sur la santé du couple mère-enfant s'il y a lieu.

Dans l'attente et plus localement, une intervention sur ce sujet sera proposée à la Formation Médicale Continue des médecins généralistes de Romorantin-Lanthenay afin d'informer les médecins généralistes, mais aussi sage-femmes et gynécologues cordialement invités, des conclusions de notre étude.

ANNEXE 1

Sciencedirect.com



ANNEXE 2.

Neuropsychiatrie du vieillissement. Volume 9, Numéro 3, 259-67, Septembre 2011



ANNEXE 3.

MEDICAMENTS CONTENANT DE LA VITAMINE D3 (CHOLECALCIFEROL)

- ❖ [CACIT VITAMINE D3 1000 mg/880 UI glé efferv](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIDOSE VITAMINE D3 500 mg/400 UI pdre p sol buv en sachet](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIFORTE VITAMINE D3 cp à croquer/sucer/dispers](#)
calcium carbonate, cholécalciférol, levure
- ❖ [CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 ZYDUS 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCOS VITAMINE D3 cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI cp pellic](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [DENSICAL VITAMINE D3 cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [NATECAL VITAMINE D3 600 mg/400 UI cp mâcher](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [NATECAL VITAMINE D3 600 mg/400 UI cp orodispers](#)
calcium carbonate, cholécalciférol

(ANNEXE 3 suite)

- ❖ [OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [OSSEANS VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [OSTRAM VITAMINE D3 1200 mg/800 U.I. pdre p susp buv en sachet-dose](#)
cholécalciférol, phosphate tricalcique
- ❖ [VITAMINE D3 BON 200 000 UI/ml sol inj IM](#)
cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 GNR 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [CALTRATE VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [DENSICAL VITAMINE D3 glé p sol buv](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [FORCICAL VITAMINE D3 cp à croquer/sucer/dispers](#)

Interactions

- calcium carbonate, cholécalciférol, levure
 - ❖ [CERNEVIT pdre p sol inj IV et p perf IV](#)
- acide ascorbique, acide folique, alpha-tocophérol...
 - ❖ [SURVITINE caps molle](#)
- acide ascorbique, biotine, cholécalciférol...
 - ❖ [PROTOVIT cp à croquer enf](#)
- acide folique, alpha-tocophérol acétate, biotine...
 - ❖ [ADRIGYL 10 000 UI/ml sol buv en gouttes](#)
- cholécalciférol
 - ❖ [CARENCYL caps](#)
- acide ascorbique, acide ascorbique sel de Ca...
 - ❖ [UVEDOSE 100 000 UI sol buv](#)
- cholécalciférol
 - ❖ [ZYMAD 10 MUI/ml sol buv](#)
- cholécalciférol
 - ❖ [ZYMAD 200 000 UI sol buv](#)
- cholécalciférol
 - ❖ [ZYMAD 80 000 UI sol buv](#)
- cholécalciférol
 - ❖ [CALPEROS D3 cp à sucer](#)
- calcium carbonate, cholécalciférol
 - ❖ [EPTAVIT 1000 mg/880 UI cp efferv](#)
- calcium carbonate, cholécalciférol

(ANNEXE 3 suite)

- ❖ [IDEOS 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [METOCALCIUM cp à croquer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [FLUOSTEROL 0,25 mg/800 UI/dose sol buv](#)
cholécalciférol, fluorure de sodium
- ❖ [ZYMADUO 150 UI sol buv](#)
cholécalciférol, fluorure de sodium
- ❖ [ZYMADUO 300 UI sol buv](#)
cholécalciférol, fluorure de sodium
- ❖ [OSTEOCAL D3 500 mg/400 UI cp à sucer](#)
calcium carbonate, cholécalciférol
- ❖ [ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI cp pellic/glé efferv](#)
calcium carbonate, cholécalciférol...
- ❖ [ADROVANCE 70 mg/2800 UI cp](#)
cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique
- ❖ [ADROVANCE 70 mg/5600 UI cp](#)

Interactions

- cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique
 - ❖ [FOSAVANCE 70 mg/2800 UI cp](#)
- cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique
 - ❖ [FOSAVANCE 70 mg/2800 UI cp \[ADP1\]](#)
- cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique
 - ❖ [FOSAVANCE 70 mg/2800 UI cp \[ADP2\]](#)
- cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique
 - ❖ [FOSAVANCE 70 mg/5600 UI cp](#)
- cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique
 - ❖ [FOSAVANCE 70 mg/5600 UI cp \[ADP1\]](#)
- cholécalciférol, acide alendronique sel monosodique

COMPLEMENTS ALIMENTAIRES DE LA GROSSESSE SUPPLEMENTANT EN VITAMINE D.

- ❖ [ELEVIT VITAMINE B9 cp pellic](#)
acide folique, alpha-tocophérol acétate, biotine...
- ❖ [SUVEAL GROSSESSE](#)

Huile de poisson sauvage à 10 % d'EPA et 50 % de DHA, magnésium marin à 55 %, vitamine C, citrate de zinc, chlorure de chrome, sélénium (sélénate de sodium), vitamine B3, vitamine E naturelle, vitamine B5, vitamine B6, vitamine B12, vitamine B1, vitamine B2, vitamine B9, vitamine D3, iodure de potassium, fumarate de fer (formule avec fer). *Capsule* : gélatine de poisson sauvage.

(ANNEXE 3 suite)

❖ [GYNEFAM](#)

Vitamines (par caps) : B1(1,1 mg),B2(1,4 mg),B3/PP(16 mg),B5(6 mg), B6(1,4 mg), B8/H(50 µg), B9 (acide folique)(400 µg), B12(2,5 µg), E(12 mg), D(10 µg)
Minéraux et oligoéléments : Fer(14 mg), Zinc (3,75 mg), Magnésium(60 mg), Cuivre(1 mg), Manganèse(2 mg), Iode(150 µg), Oméga 3(2)

❖ [VINALAC](#)

Beta-carotène(3 mg), Vit. B1(2,1 mg), Vit. B2 (2,4 mg), Vit. B3 (27 mg), Vit. B5 (12 mg), Vit. B6 (4 mg), Vit. B12 (2 mcg), Acide folique (800 mcg), Vit. C (120 mg), Vit. D3(10 mcg), Vit. E (15 mg), Biotine (100 mcg), Fer (28 mg), Magnesium (75 mg), Manganèse (1,8 mg), Zinc (7,5 mg), Cuivre (1,10 mg), Iode (150 mcg).

MEDICAMENTS CONTENANT DE LA VITAMINE D2 (ERGOCALCIFEROL)

❖ [STEROXYL 15A 600 000 UI/1,5 ml sol buv](#)

ergocalciférol

❖ [STEROXYL 15H 600 000 UI/1,5 ml sol inj IM](#)

ergocalciférol

❖ [STEROXYL 2 000 000 UI/100 ml sol buv en gte](#)

ergocalciférol

❖ [UVESTEROL D 1 500 UI/ml sol buv](#)

ergocalciférol

❖ [FRUBIOSE VITAMINE D 1000 UI sol buv](#)

calcium gluconate, calcium lactate pentahydrate...

❖ [HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT sol buv en gte](#)

acide ascorbique, alpha-tocophérol acétate...

❖ [UVESTEROL A D E C sol buv](#)

acide ascorbique, alpha-tocophérol acétate...

❖ [VITALIPIDE émuls p perf adulte](#)

dl-alpha-tocophérol, ergocalciférol, phytoménadione...

❖ [VITALIPIDE émuls p perf enfant](#)

dl-alpha-tocophérol, ergocalciférol, phytoménadione

ANNEXE 4

Questionnaire d'aide au recueil des données de l'étude.

 **SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DE LA FEMME ENCEINTE**
Questionnaire à remplir à l'entrée ou durant le séjour à la Maternité

Merci de respecter les consignes de remplissage suivantes 

Etiquette patient
Grossesse suivie par :
N° accouchement :

1 - SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D

Avez-vous eu une supplémentation par vitamine D durant votre grossesse ?

oui non Ne sait pas

Si oui,

<input type="checkbox"/> Par apport quotidien de 400 UI dès le début de la grossesse (dédrogyl 2 gttes, zymaD 1 gtte, Stérogyl 1 gtte, Vinalac, Gynefam XL, Suveal fer)	<input type="checkbox"/> Par apport quotidien de 1000 UI à partir du 7ème mois de grossesse (Dédrogyl 5 gttes, ZymaD 3 gttes, Sterogyl 2 gttes, Uvesterol D dose n°1)	<input type="checkbox"/> Par une ampoule unique au sixième ou 7ème mois de grossesse (Uvédose 100 000 UI, Zyma D 80 000 UI)	<input type="checkbox"/> Autre
---	---	---	--------------------------------

NB : Ne supplémentent pas en vitamine D les compléments alimentaires suivants : Gestarelle G, OM3 Vital, Femibion, Lero Natalience Grossesse

2 - CARACTERISTIQUES DE LA PATIENTE

Phototype de la patiente

Type 1 - Type 2 Type 3 - Type 4 Type 5 - Type 6

Port de vêtements couvrants la tête et les extrémités

oui non

Accouchement récent dans les 2 ans avec allaitement de plus de 3 mois

Oui Non

3 - SUIVI DE GROSSESSE

Suivi de grossesse réalisé par ? (en cas de doute est considéré comme ayant suivi la grossesse, le praticien s'étant occupé de la patiente sur la période la plus longue et/ou englobant le 6e et 7e mois)

Médecin généraliste Gynécologue-obstétricien Sage-femme

Pas de suivi ou après 7 mois de grossesse

4 - PERIODE D'ACCOUCHEMENT

Quelle est la période d'accouchement ?

Octobre Novembre Décembre Janvier Février Mars

246

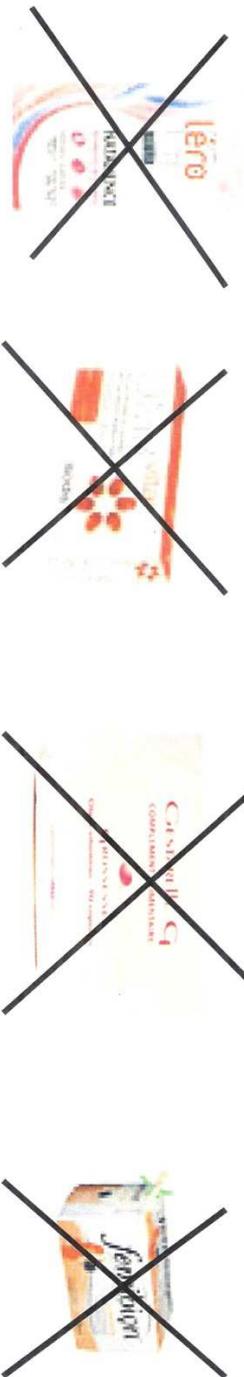
ANNEXE 5

Planche plastifiée à destination des sage-femmes pour l'aide au recueil des données.

COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET MEDICAMENTS SUPPLEMENTANT EN VITAMINE D



COMPLEMENTS ALIMENTAIRES NE SUPPLEMENTANT PAS EN VITAMINE D



ANNEXE 6

Planche plastifiée à destination des sage-femmes d'aide au recueil des données.

	1 	2 	3 
Peau	Particulièrement claire, laiteuse	Très claire	Claire, brun clair, fraîche
Taches de rousseur	Nombreuses	Fréquentes	Rares
Cheveux	Roux	Roux à blonds	Châtains clairs à bruns
Yeux	Bleus, rarement bruns	Bleus, rarement bruns	Gris, bruns, rarement bleus
Réaction au soleil	Brûle, la peau pèle, ne bronze pas	Brûle, la peau pèle, bronze très peu	Brûle souvent, bronze modérément
Durée d'exposition sans risque au soleil	5-10 minutes	10-20 minutes	20-30 minutes
	4 	5 	6 
Peau	Brun clair, mate	Très foncée	Noire
Taches de rousseur	Aucune	Aucune	Aucune
Cheveux	Bruns	Foncés à noirs	Noirs
Yeux	Foncés	Foncés	Foncés
Réaction au soleil	Brûle rarement, bronze bien	Brûle exceptionnellement bronze très bien	Ne brûle pas, peau noire
Durée d'exposition sans risque au soleil	40 minutes	NC	NC

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Par ordre de citation.

- (1) Rapport, conclusions et recommandations de l'académie nationale de medecine, juin 2012. **Statut vitaminique, rôle extraosseux et besoins quotidiens en vitamine D.** Salle B, Duhamel JF, Souberbielle JC.
- (2) N Engl J Med 2007;357:266-81. **Vitamin D deficiency.** Holick MF.
- (3) Clin,Chim,Acta2006;372:33-42. **Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism.** Speckert M.,Huang G. Delanghe J.
- (4) Guide des interactions médicamenteuses, Prescrire, 2013. **Patients sous vitamine D.**
- (5) Am.J. Physiol. (Renal Physiol.)2005 ;285 :F8-F28. **Vitamin D.** Dusso A., Brown A., Slatopolsky E.
- (6) SFRD, 201, torino. **Vitamin D.** Souberbielle JC.
- (7) La revue du praticien médecine générale, tome 26, N°880, avril 2012. **Vitamine D : quand doser et comment corriger.** Cormier C.
- (8) J.Clin.Endocrinol. Metab.2009 ; 94 :26-34. **Nonclassic actions of vitamin D.** Bikle D.
- (9) J.BoneMiner. Res. 1998 ;13 :1353-1359. **Identification of a membran receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C.** Nemere I.,Schwarz Z., Pedroso H. et al.
- (10) Rapport des journées de techniques avancées en gynécologie-obstétrique et périnatalogie,1995. **Adaptation métabolique et besoin en calcium pendant la grossesse.** Alla BJ.
- (11) Revue du rhumatisme,vol72,Num8 :695-697,2005. **Calcium metabolism during pregnancy et lactation.** De Vernejoul.
- (12) EMC, 5-042-A-10,2011.**Nutrition et femme enceinte.** Hirt R.,Badiou W. et al.
- (13) CNGOF, Recommandations pour la pratique clinique, Paris, 5 décembre 1997, **Supplémentation au cours de la grossesse.**
- (14). J Perinat Med. 2011 Nov 19;40(1):57-61. doi: 10.1515/JPM.2011.120.**Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women.** Milman N, Hvas AM, Bergholt T.
- (15). AmJ.Clin.Nutr.2000 ;71 :1312S-1316S. **Maternal calcium metabolism and bone mineral status.** Prentice A.

- (16). Am.J.Clin.Nutr.2000 ; 71 :1317S-1324S. **Perinatal metabolism of vitamin D.** Salle BL, Delvin E, Lapilonne A. et al.
- (17). Placenta. 2010 Dec;31(12):1027-34. **Vitamin D effects on pregnancy and the placenta.** Shin JS, Choi MY, Longtine MS.
- (18). EMC, Presse Med.2011; 40: 673-682. **La recommandation en vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO.** Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B.
- (19). Archives of internal medicine 169, n° 6 (mars 23, 2009): 551-561. doi:10.1001/archinternmed.2008.600. **Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Bischoff-Ferrari, Heike A, Walter C.
- (20). The American journal of clinical nutrition 84, n° 1 (juillet 2006): 18-28. **Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.** Bischoff-Ferrari, Heike A, Edward Giovannucci.
- (21). Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 21, n° 7 (juillet 2010): 1121-1132. **Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation.** Bischoff-Ferrari H A, A Shao, B Dawson-Hughes.
- (22). BMJ (Clinical research ed.) 339 (2009): b3692. **Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials.** Bischoff-Ferrari, H A, B Dawson-Hughes, H B Staehelin
- (23). Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 21, n° 7 (juillet 2010): 1151-1154. **IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults.** Dawson-Hughes, B, A Mithal, J-P Bonjour S.
- (24). Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 10, n° 11 (novembre 1995): 1753-1761. **Markers of bone remodeling in the elderly subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction.** Brazier, M, S Kamel, M Maamer, F.
- (25). Bone 31, n° 5 (novembre 2002): 626-630. **Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency.** Jesudason, D, A G Need, M Horowitz
- (26). Journal of the American College of Nutrition 22, n° 2 (avril 2003): 142-146. **Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D.** Heaney, Robert P, M Susan Dowell, Cecilia A Hale.
- (27). Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA

- 7, n° 5 (1997): 439-443. **Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.** Chapuy, M C, P Preziosi, M Maamer.
- (28). Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 5, n° 2 (mars 1995): 103-107. **Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture.** Benhamou, C L, D Tourliere, J B Gauvain
- (29). The New England journal of medicine 327, n° 23 (décembre 3, 1992): 1637-1642. **Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women.** Chapuy, M C, M E Arlot, F Duboeuf .
- (30). The American journal of clinical nutrition 84, n° 3 (septembre 2006): 602-609. **Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women.** Aloia, John F, Sonia A.
- (31). Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Sep;75(3):309-14. **The relationship between PTH and 25-hydroxy vitamin D early in pregnancy.** Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE.
- (32). Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011 Dec;18(6):371-5. **Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy.** Hollis BW, Wagner CL.
- (33). Eur.J.Gen.Pract.2011 ;17 :146-52. **Risk factors for vitamin D in women aged 20-50 years consulting in general practice.** Le Goaziou et al.
- (34). American journal of obstetrics and gynecology 202, n° 5 (mai 2010): 429.e1-9. **Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation.** Mulligan, Megan L, Shaili K Felton.
- (35). Osteoporos Int 1997 ;7(5) :439-43). **Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.** Chapuy MC et al.
- (36). Presse Med 2008 ;37(2 Pt 1) :201-6). **Hypovitaminosis D among 18-to-49-year-old women wearing concealing clothes, an ignored reality in general practice.** Belaid S et al.
- (37). J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ;30 :761-7. **Supplémentation hivernale au 3^{ème} trimestre de la grossesse par une dose de 80000 UI de vitamine D.** Madelenat P et al.
- (38). Am J Obstet Gynecol. 2010 May;202(5):436.e1-8. **Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States.** Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA Jr.
- (39). Rev Med Liege. 2008 Feb;63(2):87-91. J Nutr. 2007 Feb;137(2):447-52. **High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the**

northern United States and their neonates. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM.

(40). Ned Tijdschr Geneeskd. 2006 Mar 4;150(9):495-9. **Severe vitamin-D deficiency in more than half of the immigrant pregnant women of non-western origin and their newborn.** Wielders JP, van Dormaël PD, Eskes PF, Duk MJ.

(41). Psychosom Med. 2012 Sep;74(7):751-7. **Maternal early-pregnancy vitamin D status is associated with maternal depressive symptoms in the Amsterdam Born Children and Their Development cohort.** Brandenbarg J, Vrijkotte TG, Goedhart G, van Eijsden M.

(42). Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Jan 11. **Parity and tanned white skin as novel predictors of vitamin D status in early pregnancy: A population-based cohort study.** Andersen L, Abrahamsen B, Dalgård C, Kyhl H, Beck-Nielsen S, Frost-Nielsen M, Jørgensen J, Barington T, Christesen H.

(43). Matern Child Nutr. 2013 Jan;9(1):23-30. **Vitamin D deficiency in pregnancy - still a public health issue.** McAree T, Jacobs B, Manickavasagar T, Sivalokanathan S, Brennan L, Bassett P, Rainbow S, Blair M.

(44). Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Jan;78(1):126-33. **Maternal vitamin D status, its associated factors and the course of pregnancy in Thai women.** Charatcharoenwitthaya N, Nanthakomom T, Somprasit C, Chanthasenonont A, Chailurkit LO, Pattaraarchachai J, Ongphiphadhanakul B.

(46). The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians 25, n° 3 (mars 2012): 237-239. **Vitamin D status of pregnant women in Shanghai, China.** Tao, Minfang, Hongfang Shao, Jinhong Gu, et Zhe Zhen.

(47). Int J Gynaecol Obstet. 2011 Jan;112(1):59-62. **Vitamin D deficiency in pregnant women and their newborns as seen at a tertiary-care center in Karachi, Pakistan.** Karim SA, Nusrat U, Aziz S.

(48). Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010 Jun;50(3):259-61. **Vitamin D deficiency is common among pregnant women in rural Victoria.** Teale GR, Cunningham CE.

(49). Med J Aust. 2001 Sep 3;175(5):251-2. **Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women.** Grover SR, Morley R.

(50). Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011 Aug;51(4):353-9. **Vitamin D status and its predictive factors in pregnancy in 2 Australian populations.** Perampalam S, Ganda K, Chow KA, Opie N, Hickman PE, Shadbolt B, Hennessy A, Grunstein H, Nolan CJ.

- (51). Canadian journal of public health. Revue canadienne de santé publique 102, n° 4 (août 2011): 308-312. **Suboptimal vitamin D levels in pregnant women despite supplement use.** Li, Wangyang, Timothy J Green, Sheila M Innis, Susan I Barr, Susan J Whiting, Antonia Shand, et Peter von Dadelszen.
- (52). J Am Diet Assoc. 2011 Jan;111(1):111-6. **Association of modifiable and nonmodifiable factors with vitamin D status in pregnant women and neonates in Oakland, CA.** Dror DK, King JC, Durand DJ, Allen LH.
- (53).. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Mar;70(3):372-7. **Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates.** Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME.
- (54). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1991;20(5):685-90. **Effects of sunlight exposure on vitamin D status in pregnant women in France.** Zeghoud F, Thoulon JM, Gillet JY, Chabert P, Garabédian M.
- (55). La Documentation Française. Paris 2010. P 132. **Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts.** Yeni P (sous la direction de).
- (56). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Sep;158(1):24-7. **Bone turnover and maternal 25(OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women?** Haliloglu B, Ilter E, Aksungar FB, Celik A, Coksuer H, Gunduz T, Yucel E, Ozekici U.
- (57). The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology 52, n° 6 (décembre 2012): 571-575. **Vitamin D levels and other factors related to bone mineral density during pregnancy.** Shao, Hongfang, Minfang Tao, Yajing Fan, Jianling Jing, et Jianping Lu.
- (58). Calcif Tissue Int. 1999 Jul;65(1):23-8. **Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation.** Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, Khan BA.
- (59). Journal of periodontology 82, n° 2 (février 2011): 195-200. **Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women.** Boggess, Kim A, Janice A Espinola, Kevin Moss, Jim Beck, Steven Offenbacher, et Carlos A Camargo Jr.
- (60). Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 2002;87(8):3876-82. **Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies.** Diaz L, arranz C, Avila E, Halhai A, vilchis F, Larrae F.
- (61). Journal of Clinical endocrinology and Metabolism 2000 ;85(5) :1828-1833, **Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments,** Halhali a, Tovar AR, Torrs N.

- (62). American Journal of Obstetrics and Gynecology 1992;166(4):1295-9. **Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia**, August P, Marcaccio B, Gertner GM
- (63). Revista de Investigacion Clinica 1995;47(4):259-66, **Lower circulating insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preeclampsia**, Halhali A, Bourgues H, Carrillo A, Garabedian M.
- (64). The Journal of clinical endocrinology and metabolism 92, n° 9 (septembre 2007): 3517-3522. **Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia**. Bodnar, Lisa M, Janet M Catov, Hyagriv N Simhan, Michael F Holick, Robert W Powers, et James M Roberts.
- (65). American Journal of clinical Nutrition 2008;87(4)1080S-1086S, **Vitamin D deficiency : a worldwide problem with health consequences**, Holick MF.
- (66). Paediatric and Perinatal Epidemiology 2000;14(2):141-4, **Maternal preeclampsia/eclampsia and the risk of sudden infant death syndrom in offspring**, Li DK, WI S.
- (67). Clinical and investigative medicine. Médecine clinique et expérimentale 34, n° 3 (2011): E147-154. **Vitamin D and hypertension in pregnancy**. Ringrose, Jennifer S, Anne M PausJensen, Merne Wilson, Lara Blanco, Heather Ward, et Thomas W Wilson.
- (68). The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians (février 11, 2013). **Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis**. Wei, Shu-Qin, Hui-Ping Qi, Zhong-Cheng Luo, et William D Fraser.
- (69). Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 91, n° 12 (décembre 2012): 1357-1367. **The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review**. Christesen, Henrik T, Tine Falkenberg, Ronald F Lamont, et Jan S Jørgensen.
- (70). Current opinion in obstetrics & gynecology 23, n° 6 (décembre 2011): 422-426. **Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes**. Dror, Daphna K.
- (71). Autoimmunity reviews (mars 28, 2013). **Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence**. Pludowski, Pawel, Michael F Holick, Stefan Pilz, Carol L Wagner, Bruce W Hollis, William B Grant, Yehuda Shoenfeld, et al.
- (72). The Journal of steroid biochemistry and molecular biology (janvier 10, 2013). **Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis**. Wagner, Carol L, Rebecca B McNeil, Donna D Johnson, Thomas C Hulsey, Myla Ebeling, Christopher Robinson, Stuart A Hamilton, et Bruce W Hollis.

- (73). Gynecologic and Obstetric Investigation 1987;24(1):38-42, **Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy**, Marya RK, Rathee S, Manrow M
- (74). The Cochrane Library, 15 fevrier 2012, **Vitamin D supplementation for women during pregnancy**, Luz Maria De-Reguil, Christina Palacios, Ali Ansary.
- (75). American journal of obstetrics and gynecology 207, n° 3 (septembre 2012). **Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus**. Burris, Heather H, Sheryl L Rifas-Shiman, Ken Kleinman, Augusto A Litonjua, Susanna Y Huh, Janet W Rich-Edwards, Carlos A Camargo Jr, et Matthew W Gillman.
- (76). La Revue du Praticien, Médecine Générale, Tome 26, n°880, Avril 2012, 338-339. **Vitamine D et grossesse**. Thao Bui, Sophie Christin-Maitre.
- (77). Infectious diseases in obstetrics and gynecology 2011 (2011): 216217. **Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy**. Dunlop, Anne L, Robert N Taylor, Vin Tangpricha, Stephen Fortunato, et Ramkumar Menon.
- (78). mBio 2, n° 2 (2011): e00022-00011. **Adequate vitamin D during pregnancy reduces the risk of premature birth by reducing placental colonization by bacterial vaginosis species**. Grant, William B.
- (79). American journal of obstetrics and gynecology 204, n° 1 (janvier 2011): 41.e1-9. Hensel. **Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis**. Katherine J, Tara M Randis, Shari E Gelber, et Adam J Ratner.
- (80). Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 2009;94(3):940-5, **Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section**. Merewood A, Mehta SD, Chen TC.
- (81). Archives of neurology 68, n° 3 (mars 2011): 310-313. **Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses**. Langer-Gould, Annette, Stella Huang, Stephen K Van Den Eeden, Rohit Gupta, Amethyst D Leimpeter, Kathleen B Albers, Ron Horst, Bruce Hollis, Lawrence Steinman, et Lorene M Nelson.
- (82). The Journal of Nutrition 140, n° 5 (mai 2010): 999-1006. **Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Small-for-Gestational Age Births in White Women**. Bodnar, Lisa M., Janet M. Catov, Joseph M. Zmuda.
- (83). Journal of bone and Mineral research 2010 ; vol 25, issue 1:14-9, **Low maternal vitamin D status and fetal bone development**, Mahon P, Harvey N, Crozier S.
- (84). Journal of clinical endocrinology and Metabolism 2006-;91(3):906-12, **Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size**, Morley R, Carlin JB, Pasco JA

- (85). European Journal of Clinical Nutrition 2008;62(1):68-77, **Maternal vitamin d status during pregnancy and child outcomes**, Gale CR, Robinson SM, Harvey NC
- (86). Nutrients 4, n° 7 (juillet 2012): 799-840. **Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation**. Morse, Nancy L.
- (87). European Journal of Clinical nutrition 2009 ;63(5) :646-52, **Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size**. Farrant HJ, Krishnaveni Gv, Hill JC
- (88). The British journal of nutrition 108, n° 6 (septembre 28, 2012): 1052-1058. **Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant**. Kalra, Pramila, Vinita Das, Anjoo Agarwal, Mala Kumar, V Ramesh, Eesh Bhatia, Sarika Gupta, Swati Singh, Priya Saxena, et Vijayalakshmi Bhatia.
- (89). Journal of Pediatrics 2005;147(1) :109-11, **Higher prevalence of vitamin d deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children**, Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M
- (90). The New Zealand medical journal 119, n° 1241 (2006): U2144. **Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women**. Judkins, Annie, et Carl Eagleton.
- (91). Annals of Tropical Pediatrics 2006;26(4):267-75, **The relationship between birthweight, 25-hydroxyvitamin D concentrations and bone mineral status in neonates**, Akcakus M, Koklu E, Budak N.
- (92). Lancet 2006;367:36-43, **Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at 9 years : a longitudinal study**, Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Princess Anne Hospital Study Group.
- (93). Lancet (mars 18, 2013). **Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study**. Lawlor, Debbie A, Andrew K Wills, Abigail Fraser, Adrian Sayers, William D Fraser, et Jonathan H Tobias.
- (94). Pediatrics International 2011; Vol. 53, issue 2 :207-10, **High prevalence of vitamin D deficiency in pre-term infants**, Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M
- (95). Paediatric and perinatal epidemiology 26 Suppl 1 (juillet 2012): 75-90. **Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis**. Thorne-Lyman, Andrew, et Wafaie W Fawzi.
- (96). The American journal of clinical nutrition 96, n° 1 (juillet 2012): 57-63. **Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey**. Crozier, Sarah R, Nicholas C Harvey, Hazel M Inskip, Keith M Godfrey, Cyrus Cooper, et Siân M Robinson.

- (97). The American journal of clinical nutrition 93, n° 3 (mars 2011): 628-635. **Maternal vitamin D status during pregnancy and body composition and cardiovascular risk markers in Indian children: the Mysore Parthenon Study.** Krishnaveni, Ghattu V, Sargoor R Veena, Nicola R Winder, Jacqueline C Hill, Kate Noonan, Barbara J Boucher, Samuel C Karat, et Caroline H D Fall.
- (98). Epidemiology (Cambridge, Mass.) 23, n° 1 (janvier 2012): 64-71. **Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring.** Morales, Eva, Isabelle Romieu, Stefano Guerra, Ferrán Ballester, Marisa Rebagliato, Jesús Vioque, Adonina Tardón, et al.
- (99). Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 39, n° 6 (juin 2009): 875-882. **Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children.** Erkkola, M, M Kaila, B I Nwaru, C Kronberg-Kippilä, S Ahonen, J Nevalainen, R Veijola, et al.
- (100). Diabetologia 53, n° 8 (août 2010): 1599-1607. **Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring.** Marjamäki, L, S Niinistö, M G Kenward, L Uusitalo, U Uusitalo, M-L Ovaskainen, C Kronberg-Kippilä, et al.
- (101). Diabetes 61, n° 7 (janvier 7, 2012): e8-e8. **Comment on: Sørensen Et Al. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring.** Niinistö, Sari, Liisa Uusitalo, Maija E. Miettinen, et Suvi M. Virtanen.
- (102). Diabetes 61, n° 7 (janvier 7, 2012): e8-e8. **Comment on: Sørensen Et Al. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring.** Niinistö, Sari, Liisa Uusitalo, Maija E. Miettinen, et Suvi M. Virtanen.
- (103). Developmental psychobiology (novembre 5, 2012). **The effects of vitamin D(3) during pregnancy and lactation on offspring physiology and behavior in sprague-dawley rats.** Pan, Pauline, Daniel H S Jin, Munmun Chatterjee-Chakraborty.
- (104). **Vidal** Edition 2013
- (105). An J Clin Nutr, 1997. **Suboptimal vitamine D deficiencie in neonates : definition and response to vitamin D supplements.** Zeghoud et al.
- (106). HAS Recommandations de bonne **pratique. Avril 2005. Comment mieux informer les femmes enceintes ?**
- (107). PNNS (Programme National Nutrition Santé). Septembre 2007. **Le guide nutrition pendant et après la grossesse. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé.** Girardet JP (sous la présidence de).
- (108). World J Pediatr. 2010 Aug;6(3):265-7. **Prevalence of vitamin D and calcium deficiency among pregnant women and their newborns in Chengdu, China.** Wang J, Yang F, Mao M, Liu DH, Yang HM, Yang SF.

- (109). Br J Nutr. 2009 Sep;102(6):876-81. **Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study.** Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM
- (110). Rev Med Liege. 2008 Feb;63(2):87-91. **Vitamin D deficiency in recently pregnant women.** Cavalier E, Delanaye P, Morreale A, Carlisi A, Mourad I, Chapelle JP, Emonts P.
- (111). Eur J Clin Nutr. 2009 Sep;63(9):1157-9. **Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India: a pilot study.** Sahu M, Das V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P.
- (112). J Bone Miner Res. 2011 Oct;26(10):2341-57. **Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness.** Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL.
- (113). J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr 4. **Randomized Controlled Trial (RCT) of Vitamin D Supplementation in Pregnancy in a Population with Endemic Vitamin D Deficiency.** Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW.
- (114). J Perinatol. 2011 Jul;31(7):449-59. **Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials.** Roth DE.
- (115). Cochrane database of systematic reviews (Online) 2 (2012): CD008873. **Vitamin D supplementation for women during pregnancy.** De-Regil, Luz Maria, Cristina Palacios, Ali Ansary, Regina Kulier, et Juan Pablo Peña-Rosas.
- (116). The Proceedings of the Nutrition Society 71, n° 2 (may 2012): 205-212. **Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth.** Brannon, Patsy M.
- (117). HAS/Service des recommandations professionnelles/Mai 2007. **Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées.**
- (118). Thèse pour le doctorat en médecine, 30 juin 2006. **Le carnet de maternité : un outil indispensable pour le suivi des grossesses.** CASALS Céline.
- (119). Edocuments de recherches en médecine générale, société française de médecine générale, n3, juin 2003. **Enquête sur le suivi des femmes par le médecin généraliste dans les Vosges en 1997.**

**Avis favorable de la Commissions des thèses
du Département de Médecine Générale
en date du 14 JUIN 2013.**

Le Directeur de Thèse

**Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

CORSET Carole née BOUNIOU

Thèse n°

95 pages – 8 tableaux – 5 figures – 76graphiques – 1 illustration.

Résumé :

INTRODUCTION. En France, la supplémentation en vitamine D de la femme enceinte est recommandée, de façon systématique ou ciblée aux patientes à risque d'hypovitaminose D, dans le but de diminuer la fréquence des hypocalcémies néonatales précoces et tardives. Nous avons voulu faire un état des lieux local de cette supplémentation en en déterminant sa prévalence, sa modalité de prise et de potentiels facteurs l'influençant, et en inscrivant cette analyse dans de nouvelles perspectives après revue bibliographique.

MATERIEL ET METHODE. Etude descriptive prospective quantitative sur la population des femmes accouchant au CH Romorantin-Lanthenay du 01/10/2012 au 31/03/2013 interrogées par questionnaire éventuellement complété par consultation du dossier médical.

RESULTATS. La supplémentation en vitamine D durant la grossesse avait une prévalence de 46%, le plus souvent par une dose unique, statistiquement plus fréquente lorsque la grossesse était suivie par un gynécologue (RR=1,77) ou une sage-femme (RR=2,58) que lorsqu'elle était suivie par un médecin généraliste, et pour la période d'accouchement « janvier-février-mars » selon le praticien faisant le suivi, mais non statistiquement plus fréquente en présence des autres facteurs de risque d'hypovitaminose D.

CONCLUSION. On peut se demander si les recommandations actuelles françaises par leur diversité et parfois leur manque de clarté n'entraînent pas des différences de prise en charge selon le professionnel faisant le suivi de grossesse. De plus, notre revue bibliographique nous a montré que l'hypovitaminose D maternelle est fréquente même sans facteurs de risque, qu'elle peut être liée à des pathologies chez la mère et sa descendance inconnues jusqu'alors et que des doses plus élevées qu'actuellement recommandées semblent nécessaires pour la prévenir. Il paraît donc primordial que nos sociétés savantes françaises se positionnent prochainement et selon l'avancement des essais thérapeutiques sur la supplémentation en vitamine D durant la grossesse.

Mots clés :

- Vitamine D.
- Supplémentation.
- Grossesse.

Jury :

Président : Madame le Professeur Anne Marie LEHR-DRYLEWICZ.

Membres : Monsieur le Professeur François LABARTHE.

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN.

Madame le Docteur Marie Hélène DORMEVAL.

Date de la soutenance : le 14 Juin 2013.