



Approche intégrée des effets de la vitamine D dans la pathogénie de la prééclampsie

Richard Kabuyanga Kabuseba¹, Pierrot Lundimu Tugirimana², Jean Pierre Elongi Moyene³, Xavier Kinenkinda Kalume⁴, Jean-Baptiste Kakoma Sakatolo Zambeze⁵.

1. Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Goma, RDC
2. Département de Laboratoire et Sciences de base, Université de Goma, RDC
3. Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Général Provincial de Référence de Kinshasa, RDC
4. Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Lubumbashi. RDC
5. Département de Gynécologie-Obstétrique et École de Santé Publique de Lubumbashi, Université de Lubumbashi. RDC

Résumé

La prééclampsie est une pathologie d'étiologie moins bien connue associée à une morbi-mortalité materno-fœtale importante. La découverte des détails sur sa physiopathologie la dégarrit de sa dénomination séculaire de « maladie des hypothèses ». Plusieurs tentatives de prise en charge sont en perpétuelle validation. Le déficit en vitamine D est associé à un risque important de prééclampsie. Les relations entre les effets de la vitamine D et le processus pathogénique est un domaine qui mérite d'être rappelé en vue d'identifier des bénéfices à exploiter par le clinicien pour renforcer les investigations orientées vers une prise en charge efficiente.

Méthodologie

Pour la constitution de ce texte nous avons gardé le souci d'évoquer les sources originales accessibles en rapport avec les hypothèses admises dans la pathogénie de la prééclampsie: l'exploitation de la mise à jour fournie dans le document intitulé « Preeclampsia: Clinical features and diagnosis du 26 Juin 2020 de la société d'édition Wolters Kluwer sur le site <https://www.uptodate.com/> pour les facteurs de risque sur l'épidémiologie de la prééclampsie ainsi que les autres références citées dans la dite production ont constitué la base pour cette partie de l'article. L'énoncé "Les effets de la vitamine D sur la pathogénie de la prééclampsie" a été utilisé comme thème de recherche et nous avons sollicité prioritairement le moteur *Google scholar* ; ceci avait généré au départ 1880 articles. Nous avons retenu 68 premiers articles (centrés sur la pathogénie) publiés de 2000 à 2020 en procédant de manière rétrograde par rapport aux années et open en première instance après exploitation de leurs abstracts sur *PubMed* ainsi que leurs références bibliographiques.

Mots-clés : prééclampsie, vitamine D, pathogénie, Calcitriol, Interleukin.

Correspondance:

Ct Dr Richard K. Kabuseba, Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Goma, RDC

Téléphone : +243994499001 - Email: docrica@hotmail.com - richard.kabuseba@unigom.ac.cd

Article reçu : 10-03-2022

Accepté : 05-04-2022

Publié : 25-04-2022



Copyright © 2022. Richard K. Kabuseba et al.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Pour citer cet article : Richard K. Kabuseba et al. Approche intégrée des effets de la vitamine D dans la pathogénie de la prééclampsie. *Revue de Médecine et de Santé Publique*. 2022 ; 5(1) : 13-11.

1. Introduction

La vitamine D, substance liposoluble reconnue pour son rôle trivial dans le métabolisme phospho-calcique, est considérée depuis peu comme le nutriment par excellence au cours des dernières décennies de par son action pluripotente, y compris pendant la gestation [1]. À travers le monde, environ 4,6 % (IC 95 % 2,7-8,2) des grossesses se compliquent d'une prééclampsie (PE). L'amélioration de l'indice de développement du millénaire passe par la réduction de la mortalité maternelle dont les troubles hypertensifs de la grossesse constituent l'une des trois plus grandes causes avec près de 18% des décès maternels [2]. En outre, la prééclampsie est responsable de 15 à 20 % de toutes les naissances prématurées [3].

La prééclampsie est un syndrome particulier lié à la grossesse. Elle se définit par une augmentation de la pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg au cours de deux examens réalisés à intervalle de 6 heures associée à une protéinurie supérieure à 2 croix à la bandelette réactive ou supérieure à 300 mg dans la collecte d'urines de 24 heures ou également à un ratio protéinurie-créatininurie (RPC) supérieur à 30mg/nmol et cela à partir de 20 semaines de gestation. Les formes atypiques de la prééclampsie concernent une gestante qui présente des signes cliniques traduisant un dysfonctionnement important de certains organes cibles (foie, système nerveux central, reins, yeux, poumons, système hématologique...) associé à l'HTA (hypertension artérielle), même à l'absence de la protéinurie [4]. La pathologie est moins fréquente avant 34 semaines d'aménorrhée et son incidence évaluée, dans une étude dans la population, est de 0,3% pour la forme précoce alors que pour la forme tardive, elle est de 2,7% [5]. Son incidence dans le post partum est estimée à environ 6 % des cas [6]. Les facteurs de risques de la prééclampsie connus

à travers le monde sont regroupés dans le tableau 1.

De multiples tentatives de traitement dont les suppléments à caractère préventif ont été implémentées pour améliorer la prise en charge de cette pathologie multifactorielle. Seul l'acide acétique salicylique (Aspirine®) a réuni un large consensus auprès des chercheurs [7]. Le recours aux antioxydants [7], à l'oxyde nitrique [8], au Calcium [9] et autres héparines à bas poids moléculaire [10] sont parmi les essais lancés autrefois. Sur cette liste des essais cliniques, la vitamine D continue à enregistrer des avancées notables à travers beaucoup d'études répertoriées. Néanmoins des divergences continuent à s'observer justifiant des réserves en termes de recommandation par l'autorité sanitaire mondiale [11]. L'exploitation des mécanismes retenus dans la survenue de la PE renseigne que la vitamine D peut jouer un rôle notamment dans l'implantation et la fonction placentaire, potentiellement en raison d'effets angiogéniques par le VEGF (vascular endothelial growth factor), de l'effet immuno-modulateur, de son effet anti-inflammatoire, antioxydant mais aussi de son action sur la diminution de la pression artérielle via le système rénine-angiotensine et le contrôle de la protéinurie [7].

Le tableau ci-dessous résume les facteurs de risques retrouvés à travers les études effectuées de par le monde.

Tableau 1 : facteurs de risque de la prééclampsie

N°	FACTEURS DE RISQUE	RÉFÉRENCES
1	Liés à la mère	
	Nullipare	[12]
	Histoire familiale de PE	[13]
	Antécédent personnel de PE	[12, 13]
	Hypertension, le diabète, un indice de masse corporelle élevé	[12, 14]

	Pathologies auto-immunes (LED ou le syndrome anti-phospholipides)	[12, 15]
	Âge de la mère (plus de 40 ans)	[12]
	Origine ethnique (Africaine, asiatique, caucasienne...)	[16]
	Infections chroniques	[17]
2	Liés au père	
	Antécédents familiaux de PE (Né d'une grossesse PE)	[18,19]
	Avoir un conjoint ayant cohabité avec une partenaire ayant développé une PE	[20]
3	Liés au couple	
	Origines ethniques différentes	[21,22]
	Facteurs génétiques (combinaisons d'allèles pour récepteurs HLA, KIR...)	[23]
	Primiparité (première grossesse pour un couple donné)	[24, 25]
	Recours à un donneur de sperme pour initier une grossesse	[26]
	Exposition de longue durée au sperme du partenaire (effet protecteur)	[27, 28]
	Le sexe oral (pourrait avoir un rôle protecteur)	[30]
4	Liés au mode de vie	
	Conditions socioéconomiques défavorables (un faible niveau d'éducation des mères et une alimentation insuffisante)	[31, 32]
	Vie en haute altitude	[33, 34]
	Tabac (associé à une réduction du risque de PE)	[35, 36]
5	Liés à la grossesse	
	Intervalle long entre 2 grossesses (pour chaque	[37]

	année comprise entre 2 grossesses et si intervalle > 10 ans, le risque avoisine celui des femmes nullipares.	
	Techniques d'assistance médicale à la procréation (manipulation des gamètes et des embryons lors de la culture in vitro)	[12, 38]
	Grossesse gémellaire, mûles hydatiformes, grossesses extra-utérines, certaines anomalies congénitales ou chromosomiques du fœtus, (augmentation du volume placentaire)	[39]

2. Vitamine D : description, métabolisme, dosage et modes d'action

3.1. Description

La vitamine D est une substance liposoluble de la famille des sécostéroïdes et considérée comme une hormone pléiotrope du fait de la présence de ses récepteurs nucléaires (VDR, vitamin D receptor) dans des nombreux tissus dont le tissu cérébral, le tissu mammaire, l'intestin grêle, les cellules β du pancréas, la prostate, le placenta, les cellules endothéliales et les macrophages excepté les globules rouges, les cellules du muscle strié mature et certaines cellules cérébrales [40]. Son caractère ubiquitaire implique des actions sur un nombre important de gènes dont plus de 3 % sont régulés par le calcitriol. La vitamine D est un système hormonal qui régule plus de 2000 gènes (environ 3 % du génome) [41,42]. Elle tient à ce jour un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti inflammatoire, anti-tumoral, protecteur cardiovasculaire, protecteur contre les maladies dégénératives, l'obésité et les maladies auto-immunes, la

prématurité et plus récemment dans la prévention contre la Covid-19 [42,43].

Une faible teneur en 25OHD est associée à une surmortalité et une supplémentation en vitamine D peut réduire la mortalité toutes causes confondues (OR 0,93, IC 95 % 0,87- 0,99) [44]. Ces différents effets de la vitamine D ont suscité un intérêt particulier pour évaluer le lien entre la vitamine D et la grossesse. Cependant actuellement, on estime qu'environ 1 milliard de personnes présentent un déficit ou une insuffisance en vitamine D de par le monde [45].

Cette carence en vitamine D apparaît comme une épidémie mondiale avec une prévalence qui varie de 18 % à 84 % selon le pays de résidence, l'ethnie, les coutumes vestimentaires locales et l'apport alimentaire [46,47]. Cette hypovitaminose D atteindrait 40% des gestantes et serait très fréquente pendant la grossesse et l'allaitement. Deux sources principales sont connues : la vitamine D₃ ou cholécalciférol d'origine humaine ou animale (apportée principalement par les poissons gras marins, jaune d'œuf et viande rouge) et la vitamine D₂ ou Ergocalciférol d'origine végétale (apportée principalement par quelques champignons). La forme médicamenteuse de supplémentation (D₂ et D₃) se joint à cette liste. Ces formes (D₂ et D₃) ont des activités différentes suivant les espèces animales. En revanche, leur activité est similaire chez l'homme. L'ergocalciférol est 9 fois plus puissante que le cholécalciférol. Cependant la source alimentaire, représentée essentiellement par l'Ergocalciférol, n'apporte journalièrement que 100 à 200 UI de cette vitamine, soit seulement 10 à 20% des besoins estimés. Ces besoins varient, suivants les auteurs, entre 400 et 2000 UI/j [45].

3.2. Métabolisme de la vitamine D

La biosynthèse du calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D), la forme active, communément appelée Vitamine D s'inaugure à partir d'un dérivé du cholestérol (7-déhydro-cholestérol) contenu dans la peau (couche basale de l'épiderme). La transformation de la 7-déhydro-cholestérol (provitamine D₃) survient sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) du soleil émis sur une longueur d'ondes de la tranche de 290–315nm agissant principalement sur la peau. Cette isomérisation par photolyse produit la prévitamine D [52].

À ce stade de la biosynthèse, qu'il s'agisse de l'Ergocalciférol d'origine végétale (D₂) ou de la prévitamine D, elles subissent une double hydroxylation par des cytochromes P450 (CYP) dont la première se déroule au niveau hépatique (des microsomes CYP27A1, CYP2R1) et aboutit à la production du calcidiol (la 25-hydroxyvitamine D 25(OH)D. C'est le calcidiol qui constitue le meilleur reflet des réserves en vitamine D de l'organisme. Sa demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. La 25-hydroxyvitamine D va se lier au DBP (vitamin D Binding Protein) et à l'albumine. Cette hydroxylation hépatique par la 25-hydroxylase est très peu régulée, ainsi plus on ingère ou plus on synthétise de la prévitamine D, plus on fait de la 25OHD. Néanmoins, dans le foie, la CYP27A1 (Enzyme à cytochrome P450), impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires [53]. La seconde hydroxylation intervient au niveau rénal (mitochondries du tube contourné distal) où une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale (ou la 1 α -hydroxylase) aboutit à la production de la forme active dénommée calcitriol ou calcifédiol (1,25 dihydroxyvitamine D 1,25(OH)₂D dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures. Le calcitriol est présent dans le sang à une

concentration 500 à 1000 fois plus faible que la 25OHD [50] et son affinité pour le VDR est 1000 fois plus élevée que la 25OHD [51].

Contrairement aux enzymes CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement et respectivement dans le foie et le rein, la CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme. Contrairement à la synthèse hépatique, la synthèse rénale du calcitriol est soumise à une régulation : elle est stimulée essentiellement par la Parathormone (PTH), l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie, mais aussi par la prolactine (lactation), l'hormone de croissance (GH), l'IGF1, les œstrogènes ; elle est inhibée essentiellement par l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie, et le calcitriol. Environ 80 à 90% de la 25OHD et de la 1,25(OH)₂D synthétisées sont transportés dans la circulation générale par la DBP. Le restant est lié à l'albumine ou aux lipoprotéines (10 à 20 %) et une faible fraction demeure libre [49, 50, 52].

Dans le cadre de son catabolisme, des voies d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24 hydroxylase (CYP24A1), induit la production de composés inactifs [24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D]. Ceci constitue la première étape

dans la voie de dégradation de la vitamine D qui aboutit à la synthèse de la forme inactive en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale [53,54].

Il est à noter que la deuxième hydroxylation (rénale) peut aussi survenir en situation extra-rénale, notamment par des cellules ostéoblastiques, placentaires, prostatiques, kératinocytaires, macrophagiques, lymphocytaires T, épithéliales (colon), pancréatiques, surrénales, cérébrales mais aussi cancéreuses. Néanmoins, l'action de ces composés d'origine extra-rénale est principalement autocrine ou paracrine et ils ne contribuent que peu à l'augmentation de concentration des formes circulantes de 1,25(OH)₂D₃, excepté en cas d'élévation pathologique de l'activité 1α-hydroxylase (granulomatose de type sarcoïdose par exemple) [55]. Il semble par ailleurs que cette synthèse extra-rénale ne subisse pas de régulation par la PTH ou la calcémie, mais plutôt par l'environnement cellulaire local [50].

Sur le plan physiologique, il n'existe aucune crainte justifiée d'intoxication à la vitamine D, à la suite d'une exposition prolongée et intense au soleil. En effet l'excès de prévitamine D et de vitamine D₃ formées est transformé en produits inactifs. Lors de la supplémentation, la toxicité à la vitamine D, avec les risques d'hypercalcémie, d'hypercalciurie et de lithiases rénales, est extrêmement rare aussi. L'intoxication est retenue pour des valeurs de 25OHD supérieures à 150 ng/ml [42,56].

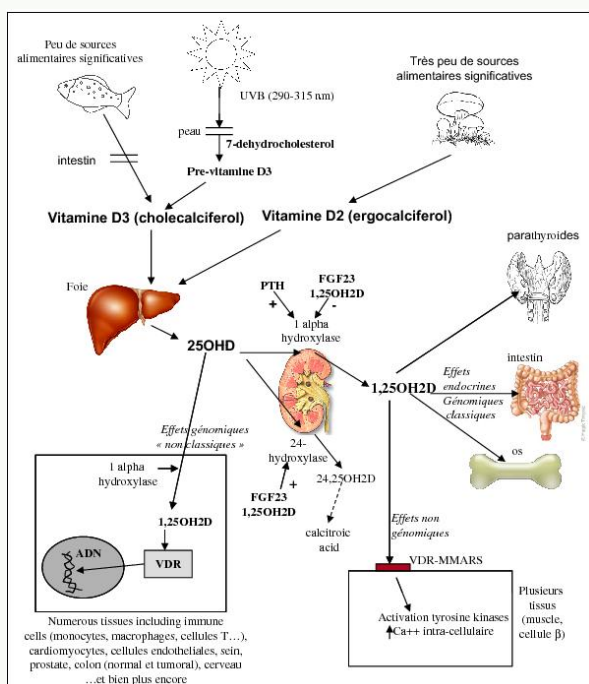


Figure 1 : Métabolisme de la vitamine D [52].

3.2.1 Facteurs influençant le taux de la Vitamine D

La source principale de la vitamine D reste la voie endogène par l'action du rayonnement UVB. Cependant il existe

des contextes qui s'érigent en déterminants et qui interfèrent avec la synthèse de la vitamine D. Il s'agit des éléments suivants [56,57]:

- *l'âge du sujet*: les personnes de troisième âge sont le plus souvent concernées. Cela se justifie par diverses raisons : une diminution de la synthèse du précurseur en vitamine D (provitamine D), une exposition moins importante aux rayonnements solaires, une diminution des apports alimentaires en vitamine D (dénutrition) et parfois une insuffisance rénale.
- *Les facteurs cutanés* :
 - ☞ la pigmentation de la peau : La mélanine responsable de la pigmentation cutanée et retrouvée en quantité plus importante dans les peaux les plus foncées pourrait entrer en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour l'absorption des UVB. Ainsi, à situation identique, une peau noire devrait passer deux à dix fois plus de temps exposée au soleil qu'une peau blanche pour synthétiser la même quantité de vitamine D.
 - ☞ le port de vêtements couvrant et l'usage de crème solaire par un individu limitent la pénétration du rayonnement solaire ce qui diminue sa production en vitamine D₃. La surface corporelle exposée au soleil, (conditions météorologiques, allergie solaire) influence le statut

vitaminique D d'une personne [58].

- *la durée de l'exposition au soleil mais aussi l'intensité et la longueur d'onde du rayonnement UVB*. Elles font intervenir des notions concernant la saison, la latitude et l'heure du jour. l'intensité recommandée des rayons UV doit être supérieure à 18 mJ/cm².
- *d'autres facteurs pouvant influencer l'intensité du rayonnement UV* : les UVB sont absorbés, dispersés ou réfléchis par de nombreuses substances telles que l'oxygène, l'azote, les aérosols, la vapeur d'eau, les particules polluantes lors de la traversée de l'atmosphère.
- *l'IMC (indice de masse corporelle)* : Le statut en vitamine D est toujours inversement proportionnel à l'IMC, mais la direction et la causalité de cette association sont incertaines [59].
- *les facteurs génétiques* [60,61].

3.3. Méthodes de Dosage de la vitamine D

Le plasma sanguin ou le sérum peuvent servir comme substrat lors du dosage. La sensibilité, la spécificité, l'effet matrice des méthodes constituent les éléments de référence dans l'effort de standardisation des méthodes. Cette préoccupation a fait l'objet des recommandations de bonne pratique par la Haute Autorité de la Santé en France [62]. Des améliorations constantes sont observées depuis peu pour le développement des techniques de référence visant une standardisation de ces méthodes de dosage afin de certifier de manière unanime la définition et la prise en charge de l'hypovitaminose D. Seul le dosage de la 25(OH)D permet d'apprécier le stock de l'organisme en vitamine D car la 1,25(OH)₂D est sujette à une

régulation fréquente [45]. Étant donné l'existence de deux types de vitamine D (D_2 et D_3), une préférence est accordée, sur le plan professionnel aux kits de dosage doués de la capacité de doser globalement les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D_2 [63].

Il existe deux grands groupes de méthodes qui sont disponibles : les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe [53]. Les techniques radio-immunologiques tendent à disparaître au profit de techniques automatisées enzymo-immunologiques ou lumino-immunologiques. Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la $25(OH)D$ et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti $25(OH)D$. Les marqueurs peuvent être des isotopes (méthodes radio-immunologiques), ou des réactions enzymatiques colorées (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay ELISA) ou des réactions chimio-luminescentes (Chimio-Luminescence ImmunoAssay CLIA) [62].

Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) suivie d'une détection par spectrophotométrie UV-visible ou par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Il quantifie séparément la 25 -hydroxyvitamine D_2 et la 25 -hydroxyvitamine D_3 [64]. Ces méthodes spectrophotométriques nécessitent la sommation des valeurs trouvées pour les deux types (vitamine D_2 et D_3). Elles sont plutôt réservées à la recherche et à la toxicologie. Le développement de techniques de spectrométrie de masse en phase gazeuse est entravé par la formation à haute température d'isomères pyro

et isopyro de ces composés [65], ce qui écarte cette option.

Pour ce qui est de valeurs de référence du taux de la vitamine D en vue de diagnostiquer les différents statuts vitaminiques D, le consensus pose problème. Il ne serait pas logique de fixer les valeurs normales en tenant compte des taux retrouvés $\pm 2SD$ (standard deviation) chez 95% des individus bien portants. Ceci conduirait à définir les valeurs d'Été et celles d'Hiver ! Ainsi a-t-on adopté pour la fixation des valeurs de référence les concentrations seuils de $25(OH)D$ au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères liés au manque ou à l'excès de vitamine ainsi que des concentrations de $25(OH)D$ associées aux effets bénéfiques de la vitamine D en se basant au mieux sur les résultats des études d'intervention disponibles [40].

3.4. Modes d'action de la vitamine D

Deux types d'action sont identifiés : action « classique » et « non classique ». La vitamine D sous sa forme active, le calcitriol, agit via un récepteur spécifique Vitamin D Receptor (VDR) qui fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce récepteur a une affinité 1000 fois supérieure pour le calcitriol que pour le calcidiol ($25OHD$) [66].

- Pour l'action classique, le complexe VDR- $1,25(OH)_2D$ formé est « dirigé » vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR- $1,25(OH)_2D$ se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ». Ceux-ci sont proches de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines ; Il s'agit là d'une action génomique ou encore la voie transcriptionnelle [67]. Elle agit aussi dans

ce cas selon un mode autocrine ou paracrine, endocrine

- La vitamine D peut aussi exercer une action « non génomique » qui représente la voie non-transcriptionnelle dont les implications sont encore mal connues ; elle est capable d’agir de façon très rapide sur ses cellules cibles en activant des voies de signalisation variées (protéines kinases A et C, phospholipase C, PI3K et MAP kinases) [68]. Ces cascades de signalisation jouent un rôle central dans la régulation des fonctions cellulaires telles que la prolifération, la différenciation, l’invasion et l’apoptose, ce qui met en évidence les effets modulateurs de la vitamine D. Le calcitriol peut adopter plusieurs conformations lui conférant des formes différentes, modulant ainsi son affinité pour les récepteurs VDR en position membranaire ou nucléaire. Les variantes alléliques de la VDR et les expressions altérées de la VDR sont associées à un certain nombre de problèmes de santé, notamment le cancer de la prostate, le cancer du sein et la sarcoïdose, mais le rôle de la VDR et de la signalisation de la vitamine D dans la grossesse est mal connu [69].

3. Place de la vitamine D dans l'étiopathogénie de la prééclampsie

Dans la section qui suit, les différentes hypothèses pathogéniques de la PE seront traitées eu égard aux propriétés reconnues à la vitamine D. L'étiologie de la PE demeure inconnue et aucun traitement préventif ni curatif n'a été mis au point. Un seul évènement, l'accouchement, est réputé procurer la guérison [70].

Le calcitriol est potentiellement capable de contrecarrer les phénomènes physiopathologiques évoqués lors de la PE, du fait de ses actions immuno-modulatrice, anti-inflammatoire, pro-angiogénique, anti-oxydative et répressive à l’égard du gène de la Rénine [7,71,72].

Développement anormal du placenta avec échec de l'angiogenèse : contrairement aux phénomènes observés lors du développement du placenta dans une grossesse normale, On note, lors des vagues d’invasion trophoblastique, une implantation trophoblastique insuffisante et un remodelage déficitaire des artères spiralées (absence de la néovasculogenèse). Cette anomalie de placentation doublée d’une ischémie génère et entretient un dysfonctionnement endothélial. Les études montrent une production importante des facteurs antiangiogéniques (la tyrosine kinase¹ Fms (sFlt-1), l'Endogline (sEng)) au détriment des facteurs proangiogéniques notamment le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), le facteur de croissance placentaire (PLGF) et le fibroblast growth factor (FGF). Une ischémie placentaire s’installe et entretient une production croissante de l'Endogline (sEng) accompagnée d’un stress oxydatif. Cette situation renforce l’hypertension et contribue au développement de la protéinurie. Il s’installe un rapport dégradant VEGF/PLGF qui participe à l’entretien de la pathologie [73].

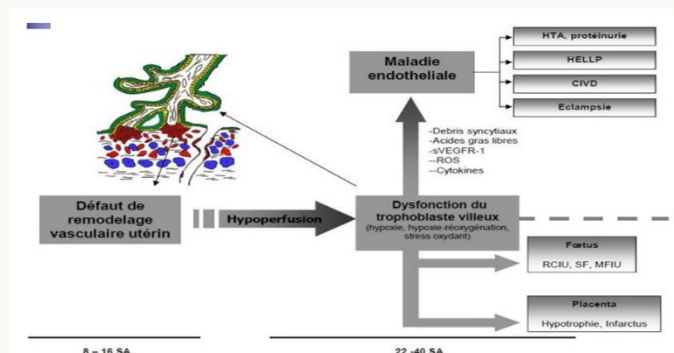


Figure 2. Physiopathologie de l’HTA gravidique PE-éclampsie-Hellp syndrome [74]

La vitamine D module l'implantation et la placentation par deux mécanismes : elle augmente l'expression du gène HOXA 10 (Homeobox A Cluster) et accroît la tolérance immunitaire envers l'embryon. L'augmentation de l'expression du gène HOXA 10 améliore la réceptivité de l'endomètre à l'embryon et facilite l'implantation [75].

La vitamine D est douée des multiples propriétés dont la régulation de l'expression des hormones telles que la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL), l'œstradiol et la progestérone, qui contribuent au maintien de la gestation et au développement fœtal [76].

Les études ont mis en évidence, chez la gestante normotendue, une augmentation importante d'un des facteurs pro-angiogéniques (VEGF) et un taux normal de la vitamine D alors que chez la prééclampsique un déséquilibre au profit des facteurs anti-angiogénique et un faible taux de la vitamine D ont été rapportés [77]. Et in vitro, beaucoup d'études dont celle de Grundmann rapportent que la culture des cellules endothéliales prélevées à partir du sang du cordon ombilical avec un apport de la vitamine D a montré un taux de prolifération plus élevé ainsi qu'une augmentation de l'activité de la pro-matrice métalloprotéinase-2 (MMP)-2 comparativement aux échantillons non traités [77].

Une autre étude trouve qu'en cas d'administration de la vitamine D, on assiste à une augmentation notable de l'expression du VEGF dans les cellules

musculaires lisses vasculaires (VSMCs). Une transcription du gène promoteur du VEGF à partir de l'action de la vitamine D est évoquée [78].

Le rétablissement de l'équilibre rompu entre facteurs pro et antiangiogéniques avec réduction de l'inflammation et augmentation de l'expression du facteur 1- α inducible par l'hypoxie (HIF1- α) a été observé par Song et al. lors d'une administration de la vitamine D aux souris hypertendues [79].

Brodowski et al. [80] rapportent que la vitamine D favorise l'invasion des cellules progénitrices endothéliales fœtales et des cellules endothéliales du cordon ombilical laissant croire que la vitamine D peut jouer un rôle crucial dans le processus d'angiogenèse [71].

Stress oxydatif, aspects immunologique et inflammatoire : Le déficit de l'implantation s'accompagne d'une altération importante de la fonction endothéliale qui entretiendrait l'hypoxie, la vasoconstriction et le stress oxydatif dans un environnement d'ischémie placentaire. On assiste donc à un cercle vicieux par la production importante des substances oxydatives, des substances vasoconstrictrices dont la TXA₂ (Thromboxane A₂), l'endothéline, au dépens de la NO (oxyde nitrique) et de la prostacycline à effets vaso-dilatateurs éprouvés [74].

L'augmentation du stress oxydatif dans la PE est secondaire à la production d'ERO (espèces réactives de l'oxygène) et ERA (espèces réactives de l'azote) à la suite du défaut de remodelage des artères spiralées dans un environnement de dysfonctionnement endothélial. Ces

perturbations induisent une apoptose trophoblastique et la libération de débris cellulaires SBTM (microparticules des syncytiotrophoblastes = microvésicules et nanovésicules y compris les exosomes) ainsi que des facteurs anti-angiogéniques dans la circulation maternelle, ce qui provoque, in fine, une inflammation et une dysfonction systémique de l'endothélium maternel [81].

Des hypothèses physiopathologiques sont développées dans la littérature dont la modification du cycle de carbone et l'exploitation de la voie phosphatidylinositol 3-kinase pour expliquer l'effet de la vitamine D sur ces deux phénomènes concomitants (défaut d'angiogenèse et stress oxydatif) dans la PE. Des études récentes ont établi le rôle des AGPI (Acides gras polyinsaturés) et du cycle du carbone dans la physiopathologie de la prééclampsie [71]. La perturbation du métabolisme de la vitamine D ainsi que celui des AGPI influence la régulation du cycle du carbone, déclenchant ainsi une inflammation par le biais du stress oxydatif dans la prééclampsie [82]. Ainsi, il est probable que la vitamine D puisse réguler les niveaux des AGPI qui influencent l'angiogenèse. Le placenta humain exprime tous les composants métaboliques associés à la signalisation de la vitamine D, y compris les éléments suivants VDR, RXR, CYP27B1, CYP24A1, et CYP2R1 [49].

- **La modification du cycle de carbone** : Le carbone intervient dans des nombreuses réactions liées aux fonctions biologiques cellulaires (synthèse d'ADN, la

division cellulaire et des tissus). La modification dudit cycle entraîne une augmentation du taux de l'**homocystéine** [83] dont des fortes concentrations sont retrouvées chez la prééclamptique comparativement aux gestantes normotendues [84]. Dans le cycle de carbone, l'homocystéine (acide aminé intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine) est convertie en **cystéine** qui se transforme en **glutathion** lequel est un puissant antioxydant. Par ailleurs, la cystathionine-bêta-synthase (CBS) et la cystathionine-gamma-lyase (CTH) sont des catalyseurs identifiés pour la production du Glutathion. Cependant, leur faible expression est observée dans la prééclampsie. Ceci peut entraîner des taux d'homocystéine plus élevés augmentant ainsi le stress oxydatif par hyperproduction des espèces réactives à l'oxygène (ROS). Ce stress oxydatif s'observe également chez la prééclamptique qui présente des faibles taux de vitamine D. Cette situation traduit une augmentation du risque de PE induite par le stress oxydatif [85]. Une étude in vitro sur des cellules trophoblastiques dérivées du placenta de la prééclamptique démontre que

la vitamine D a un effet protecteur sur l'excrétion des substances oxydantes générées par le stress oxydatif [86].

La cystathionine-bêta-synthase (CBS) et la cystathionine-γ-lyase (CTH) sont impliquées dans la production de sulfure d'hydrogène (H₂S) à partir de la cystéine. Le H₂S est un facteur pro-angiogénique bien connu. Il augmente les niveaux de VEGF et de Flt-1 et diminue les niveaux de facteurs anti-angiogéniques comme les endostatines et les angiostatines [87].

En plus de son rôle dans l'angiogénèse, le H₂S joue également un rôle important dans la vasodilatation et augmente la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), qui est un important vasodilatateur [88]. La convergence des effets de la NO et du H₂S est essentielle pour l'angiogénèse [89]. La prévention du risque de la prééclampsie est envisageable en cas de forte concentration du H₂S [90] alors que sa carence contribuerait à une angiogénèse anormale qui s'observe dans la prééclampsie [89].

La vitamine D induit l'expression des gènes (CBS, CSE) qui augmentent les niveaux tissulaires de H₂S dont

les effets sont rapportés ci-dessus [91]. Il a également été démontré que la vitamine D favorise la vasodilatation en augmentant les taux de NO [92] et réduit le stress oxydatif ainsi que l'inflammation par la diminution de l'homocystéine qui est convertie en cystéine [93]. Récemment, une plus faible expression du gène CBS dans le groupe déficient en vitamine D a été constatée in vitro chez l'animal [82]. Ainsi, il est très probable que la vitamine D réduise le risque de prééclampsie par une production accrue de H₂S par l'induction des gènes CBS et CSE.

En conclusion, l'apport en vitamine D améliore la fonction endothéliale, la réduction de l'inflammation et l'augmentation de l'expression du facteur 1-α inductible par l'hypoxie (HIF1-α) [94- 97], renforçant ainsi la forte suspicion des effets de la vitamine D dans la PE.

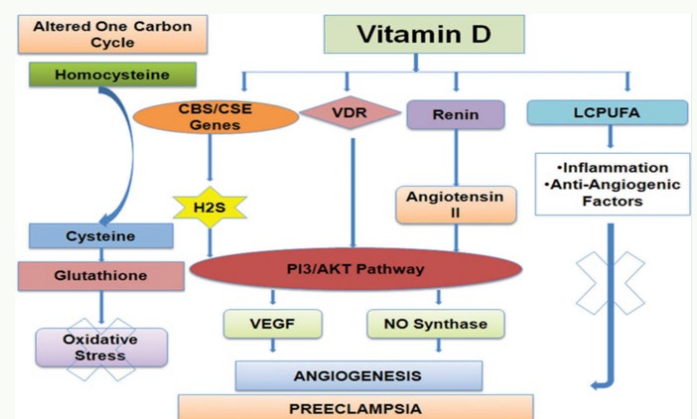


Figure 3. Les mécanismes possibles par lesquels la vitamine D peut influencer

l'angiogenèse dans la prééclampsie d'après Juhi Nema [71].

CBS: Cystathionine-Beta-Synthase; CSE: Cystathionine- γ -lyase; VDR: Vitamin D Receptor; H₂S: Hydrogen sulphide; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; Acide gras polyinsaturé à longue chaîne (AGPI)

- L'effet de la **voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT** (protéine kinase B) [71] est établi dans la prolifération, l'adhésion, la migration, l'invasion, le métabolisme et la survie cellulaires. Les études ont montré que les inhibiteurs ciblant cette voie diminuent la sécrétion de VEGF et l'angiogenèse[98]. Une étude sur le placenta de la prééclampsie démontre que la phosphorylation d'AKT est significativement réduite et négativement associée aux niveaux de sEng [99].

Le rôle de la voie PI3K/AKT fut démontré dans plusieurs études et une étude portant sur les effets anti-apoptotiques de la 1,25(OH)₂D dans les ostéoblastes indique que la vitamine D peut activer cette voie et phosphoryler l'AKT par l'intermédiaire de VDR d'une manière dépendante du temps et de la dose [71].

La vitamine D est censée réguler à la baisse l'expression de la rénine et de l'angiotensine II [100]. L'angiotensine II agit comme un inhibiteur pour l'induction

de la voie PI3K [101]. Ainsi, il est possible que vitamine D puisse influencer la voie PI3K par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine. Il a également été démontré que l'H₂S a des effets sur l'angiogenèse par la voie PI3K/AKT. Ainsi, la vitamine D peut favoriser l'angiogenèse par l'activation de la voie PI3K/AKT [71].

- **Action des Acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI)**

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne maternels, principalement l'acide docosahexaénoïque (DHA) joueraient un rôle important dans les processus angiogéniques et le remodelage vasculaire du placenta en augmentant l'expression des facteurs angiogéniques comme le VEGF et l'angiopoïétine. Mais il existe des preuves indirectes exprimant une association dissociée entre le taux élevé de sFlt-1 et celui de DHA diminué chez les prééclampsiques [71].

- *aspects immunologique et inflammatoire et la vitamine D*

Sur le plan immunologique, l'embryon est souvent assimilé à un greffon semi-allogénique. Il présente le risque que les antigènes paternels qu'il exprime soient reconnus comme du « non-soi » par l'organisme maternel. Plusieurs stratégies sont adoptées par les trophoblastes afin d'échapper aux menaces du système immunitaire maternel ; l'embryon va limiter son

antigenicité par la régulation des molécules d'histocompatibilité exprimées à sa surface et prévenir les attaques cytotoxiques, médiées par les lymphocytes T maternels CD8+. Le rôle incontestable du système immunitaire dans les altérations placentaires observées lors de la PE se justifie par la mise en évidence d'importantes concentrations d'IgG dans le placenta des prééclampsiques de même que des élévations des taux de certains compléments comparativement aux placentas des gestantes normotendues [102].

L'hypoxie (ischémie) placentaire évoquée dans la physiopathologie s'accompagne d'une libération des microparticules trophoblastiques par l'endothélium (STBM dans le torrent circulatoire). Elle induit un dysfonctionnement endothélial avec athérose aiguë des artères spiralées. Ce dysfonctionnement serait un aspect de la réponse inflammatoire systémique observée dans la PE. Il provoque plusieurs manifestations dont l'hypertension par la vaso-constriction, une inflammation excessive par des cytokines inflammatoires avec agrégation plaquettaire et enfin l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui provoque la protéinurie et les œdèmes observés [103].

Le maintien de la grossesse dans un environnement inflammatoire observé sur le site d'implantation nécessite une régulation de cet environnement. L'équilibre généré, au cours d'une grossesse normale, entre les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-8, interféron γ (INF γ), TNF β , IL17, GM-CSF, IL21, IL22, IL26) d'une part et les cytokines anti-inflammatoires d'autre part (IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10) se maintient soit par la réduction des cytokines du premier groupe ou soit par l'augmentation de celles du second groupe. Seule une production excessive des cytokines pro-inflammatoires caractérise les

anomalies évoquées dans la PE déclenchant une apoptose massive de cellules trophoblastiques qui provoque une inflammation généralisée [104].

Le placenta et les reins sont pourvus des récepteurs Toll-like 4 (TLR4) qui sont responsables de l'induction des cytokines inflammatoires. La prééclampsie est associée à une surexpression des TLR4 placentaires et rénaux conduisant à une augmentation des cytokines inflammatoires et à un dysfonctionnement placentaire/rénal. De nombreuses études confirment qu'au-delà de la production de cytokines plus haut citées, il y a une sécrétion d'importantes quantités de molécules à activité pro-inflammatoire dans la PE (activine, ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine et les récepteurs Toll-like TLR, phospholipase A2 (médiateur des réactions inflammatoires). Un gène de réponse inflammatoire dénommé SEPS1 serait responsable des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs en défaveur de l'IL10 dont le taux reste bas [105]. La carence en vitamine D est connue pour induire des cytokines pro-inflammatoires et la surexpression des récepteurs TLR4, participant ainsi à la pathogenèse de la prééclampsie.

➤ **Vitamine D et système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA)**

Le système rénine-angiotensine joue un rôle pivot dans la régulation de la pression artérielle. Des études ont établi l'existence d'une relation inverse entre la pression artérielle et le taux de la vitamine D [106]. Une autre a pu démontrer une augmentation du taux de l'angiotensine II et une tendance à une forte activité de la rénine plasmatique dans le groupe des sujets non supplémentés comparativement au groupe des personnes supplémentées en vitamine D; les résultats suggèrent qu'une diminution des taux

plasmatiques de 25OHD était associée à une activité accrue du système rénine-angiotensine [107]. Une autre étude ayant exploré la relation entre la rénine plasmatique et les hormones régulatrices du calcium (calcitonine, l'hormone parathyroïdienne, le calcitriol) a corroboré le lien entre l'homéostasie du calcium, le métabolisme de la vitamine D et le système rénine-angiotensine en établissant une relation inverse entre le taux sérique de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ et l'activité rénine plasmatique [108].

Les auteurs ont conclu que le $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ est un régulateur négatif du système rénine-angiotensine. Sur le plan moléculaire, il ressort que le calcitriol $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ supprime l'expression du gène de la rénine en se liant à l'élément de réponse du facteur de transcription AMPc, supprimant ainsi l'activité de l'élément de réponse de l'AMPc dans le promoteur du gène de la rénine [109].

➤ **Protéinurie et vitamine D**

Trois couches constituent la barrière de filtration glomérulaire : l'endothélium capillaire fenêtré, la membrane basale glomérulaire et les podocytes dans la couche la plus externe. La protéinurie est la conséquence de l'altération des podocytes. Le podocyte exprime de nombreux récepteurs dont ceux de l'angiotensine II, du transforming growth factor β_1 (TGF β_1) et le VDR. Les podocytes ont également des propriétés autocrines en rapport avec le calcitriol. Il existe une plausibilité biologique qui explique les effets inhibiteurs de la protéinurie par l'activation du VDR. Pour expliquer les effets protecteurs de la vitamine D, on observe sur base d'études réalisées in vitro sur différents modèles animaux divers mécanismes d'actions dont la suppression de la rénine, la régulation de l'inflammation/fibrose et les effets directs du calcitriol sur le podocyte ou son action anti-apoptotique [110].

4. Conclusion

La prééclampsie reste fréquente dans le monde avec des issues très variables et dépourvue d'un traitement curatif. La nulliparité constitue un des facteurs de risque reproductible à travers le monde.

La vitamine D est douée des multiples propriétés dont la régulation de l'expression des hormones de la santé génésique pour le maintien de la grossesse. A travers son action immunomodulatrice et antiinflammatoire, elle améliore la réceptivité de l'endomètre par un gène particulier dénommé Homebox.

Les phénomènes immunologiques et antiinflammatoires disproportionnés observés dans la prééclampsie à la suite de la production des substances nocives (espèces réactives de l'oxygène, cytokines pro-inflammatoires, surexpression des Toll-like receptor TLR4...) à la bonne gestation et au déficit de l'angiogenèse seraient minimisés ou neutralisés par l'action de la vitamine D. Celle-ci empêche l'altération du cycle de carbone évoquée dans la genèse du stress oxydatif en produisant in fine un puissant antioxydant (Gluthathion) à partir de la cystéine. Les dérivés de la cystéine interviennent dans la production de H_2S , facteur proangiogénique puis vasodilatateur par l'augmentation de la biodisponibilité de NO.

La production des Acides gras polyinsaturés à longue chaîne serait maintenue pour favoriser l'expression des facteurs angiogéniques (VEGF et l'angiopoïétine).

La voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT (protéine kinase B) de par son rôle dans la prolifération, l'adhésion, la migration, l'invasion, le métabolisme et la survie cellulaires serait préservée par la vitamine D. ceci concourt à la minimisation des phénomènes apoptotiques.

La vitamine D supprime l'expression du gène de la rénine et l'insuffisance de la vitamine

D favoriserait une protéinurie par l'altération des filtres glomérulaires.

Au-delà du rôle traditionnellement reconnu à la vitamine D et eu égard à l'accumulation de preuves suggérant son impact à travers ses voies métaboliques, des investigations à divers titres dont les essais cliniques doivent être entreprises en vue d'évaluer les effets qui lui sont réputés et statuer sur son éventuel recours dans l'approche thérapeutique de la pré-éclampsie.

Conflits d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Financement : Cet article n'a reçu aucun financement externe.

Contributions des auteurs : ils ont contribué dans la conception, la méthodologie, la rédaction et la révision de ce manuscrit.

Références bibliographiques

1. Haroon M, Regan MJ. Vitamin D deficiency: the time to ignore it has passed. *International journal of rheumatic diseases*. Oct 2010;13(4):318-323. Google Scholar
2. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP et al. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. Mar 2014;121:14-24
3. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutrition reviews*. 1 Oct 2013;71(suppl_1):S18-25.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*. Jun 2020;135(6):e237-e260.
5. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 1 Oct 2014;124(4):771-81.
6. Powles K, Gandhi S. Postpartum hypertension. *CMAJ :Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 10 Jul 2017;189(27):E913-E913.
7. Benachi A, Cordier AG, Courbebaisse M, Souberbielle JC. Vitamine D, obstétrique et prééclampsie. *La Lettre du Gynécologue*. octobre 2012;375:25-27.
8. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(Issue 2). Art. No.: CD006490.
9. Hofmeyr G, Manyame S, Medley N, Williams MJ. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(Issue 9). Art. No. CD011192.
10. Lapébie FX, Bezanahary H, Lacroix P, Martin S, Vincelot A, Aubard Y et al. Complications du traitement par aspirine et/ou héparine de bas poids moléculaire au cours de la grossesse: étude rétrospective sur 160 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 1 Dec 2014;35:A62.
11. mondiale de la Santé O. *Recommandation de l'OMS pour la prévention et le traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie*. 2014.
12. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*. 19 Apr 2016;353:i1753.
13. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J & Melbye M. Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia. *Am. J. Epidemiol*. 2013;178:1611-1619.
14. Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1 Oct 2012;207(4):333-e1.
15. Heilmann L, Schorsch M, Hahn T, Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37:141-145.
16. Cruickshank JK, Beevers DG. Epidemiology of hypertension: blood pressure in blacks and whites. *Clinical Science*. Jan 1982;62(1):1-6.
17. López-Jaramillo P, Herrera JA, Arenas-Mantilla M, Jáuregui IE, Mendoza MA. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia. *American journal of therapeutics*. 1 Jul 2008;15(4):373-376.LWW
18. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. 22 Mar 2001;344(12):867-872.
19. Skjærven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 13 Oct 2005;331(7521):877.

20. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*. 1998;316:1343–1347.
21. Naimy Z, Grytten J, Monkerud L, Eskild A. The prevalence of pre-eclampsia in migrant relative to native Norwegian women: a population-based study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* Mai 2015;122(6):859–865.
22. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 1 Jul 2005;106(1):156–161.
23. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *Journal of Experimental Medicine*. 2004;200:957.
24. Dekker G, Robillard P-Y. Pre-eclampsia: Is the immune maladaptation hypothesis still standing? *Journal of Reproductive Immunology*. 2007.
25. Ikedife D. Eclampsia in multipara. *British Medical Journal*. 5 Apr 1980;280(6219):985–986.
26. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P, Fatemi HM. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertil. Steril.* 2010;93(4):1124–1127.
27. Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA et al. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *Journal of reproductive immunology*. 1 Oct 2009;82(1):66–73.
28. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1 May 2003;188(5):1241–1243.
29. Verwoerd GR, Hall DR, Grové D, Maritz JS, Odendaal HJ. Primipaternity and duration of exposure to sperm antigens as risk factors for pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(2):121–126.
30. Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, Doxiadis II, Dekker GA, Claas FH. Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J. Reprod. Immunol.* 2000;46(2):155–166.
31. Cerón-Mireles P, Harlow SD, Sánchez-Carrillo CI, Núñez RM. Risk factors for pre-eclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(1):40–46.
32. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. Jan 2005;19(1):59–68.
33. Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr. Res.* 2003;54:20–25.
34. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;180:1161–1168.
35. Conde-Agudelo A, Belizán JM Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. Jan 2000;107(1):75–83.
36. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Risk Factors of Preeclampsia in Single Pregnancy. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 23 May 2008;37:477–482.
37. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 3 Jan 2002;346(1):33–38.
38. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *Journal of human hypertension*. Mar 2013;27(3):148–157.
39. Worley KC, Hnat MD, Cunningham FG. Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1 Mar 2008;198(3):297–e1.
40. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P et al. Vitamin D supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: recent data and new practices. *Joint bone spine*. 2020;87(1):25–29.
41. De jaeger C, Cherin P. Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. *Médecine et Longévité*. 2010;2(4):182–199.
42. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *In Mayo clinic proceedings*. 1 Jul 2013;88(7):720–755.
43. Vyas N, Kurian SJ, Bagchi D, Manu MK, Saravu K, Unnikrishnan MK, Mukhopadhyay C, Rao M, Miraj SS. Vitamin D in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Journal of the American College of Nutrition*. 3 Oct 2021;40(7):1–14.
44. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 10 sept 2007;167(16):1730–1737.
45. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Jun 2017;18(2):153–165.
46. Sharma S, Kumar A, Prasad S, Sharma S. Current scenario of vitamin D status during pregnancy in north Indian population. *The*

- Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 1 Apr 2016;66(2):93-100.
47. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients.* Mar 2010;2(3):389-407.
48. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation.* 1 Aug 2006;116(8):2062-72.
49. Holick MF. Vitamin D deficiency entire monograph. *BMJ point of care.* 2011;1-19.
50. Landrier, JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 1 Dec 2014;49(6):245-251.
51. Guillaud JC. *La vitamine D (Coll. Professions santé).* s.l. : Lavoisier, 2015.
52. Souberbielle JC. Actualités sur la vitamine D. *OCL.* 1er mai 2014;21(3):D304.
53. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : Métabolisme et évaluation des réserves. *Presse Med.* 1 Oct 2013;42(10):1343-1350.
54. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews.* 1 Feb 2013;34(1):33-83.
55. Gondolf., Clémentine. *Mise au point et validation d'une méthode de dosage par HPLC-MS/MS de métabolites hydroxylés de la vitamine D.* Sciences pharmaceutiques. 2019.
56. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2007;22(S2):V28-V33.
57. Esterle L. La vitamine D: nouvelles données. *Centre de Recherche et d' Information Nutritionnelles.* 2010;117:1-6.
58. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* Jun 1998;67(6):1108-10.
59. Guasch A, Bulló M, Rabassa A, Bonada A, Del Castillo D, Sabench F et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovascular diabetology.* Dec 2012;11(1):1-11.
60. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet.* 17 Jul 2010;376(9736):180-188.
61. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS medicine.* 25 Aug 2015;12(8):e1001866.
62. HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation?xtmc=&xtcr=2 >. *www.has-sante.fr.* [En ligne] HAS, 2013. [Citation : 13 août 2021.]
63. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO(Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses). *Presse Med.* 2011, 40(7/8), pp. 673-82.
64. Phinney KW, Bedner M, Tai SS, Vamathevan V V, Lane C, Sharpless KE et al. Development and Certification of a Standard Reference Material for Vitamin D Metabolites in Human Serum. *Anal chem.* . 2013;84 (2):956-962.
65. Ding S, Schoenmakers I, Jones K, Koulman A, Prentice A, Volmer DA. Quantitative determination of vitamin D metabolites in plasma using UHPLC-MS/MS. *Analytical and bioanalytical chemistry.* sept 2010;398(2):779-89.
66. Bertherat J. *Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. D-Récepteurs nucléaires.* EMC-Endocrinologie. 2004;1:133-137.
67. Avila E, Díaz L, Barrera D, Halhali A, Méndez I, González L et al. Regulation of Vitamin D hydroxylases gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblasts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2007;103(1):90-96.
68. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 1 Dec 2010;31(12):1027-1034.
69. Murthi P, Yong HEJ, Ngyuen TPH, Ellery S, Singh H, Rahman R et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front. Physiol.* 2016;7:43.
70. Ditisheim A, Sibai B, Tatevian N. Placental Findings in Postpartum Preeclampsia: A Comparative Retrospective Study. *American journal of perinatology.* 2020;37(12):1217-1222.
71. Nema J, Sundrani D, Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy.* 2 Oct 2019;38(4):201-7.
72. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;208(3):224-233.
73. Karumanchi SA, MD KH, MD PA. *Preeclampsia: Pathogenesis.* GOMA, RDC : s.n., 16 Oct 2020. Preeclampsia: Pathogenesis. UpTuDate: kabuyanga kabuseba, MD [Consulté le 16 Oct 2021].
74. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 1 Mar 2010;29(3):e13-e18.
75. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. *Reproductive sciences.* 2009;16(2):216-229.

76. Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali A et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*. Dec 2008;6(1):1-8.
77. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303:C954-62.
78. Cardus A, Panizo S, Encinas M et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):85-89.
79. Song J, Li Y, An R. Vitamin D restores angiogenic balance and decreases tumor necrosis factor- α in a rat model of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(1):42-49.
80. Brodowski L, Schröder-Heurich B, Hubel CA, Vu TH, von Kaisenberg CS, von Versen-Höynck F. The role of vitamin D in cell-cell interaction of fetal endothelial progenitor cells and umbilical cord endothelial cells in a preeclampsia-like model. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1 Aug 2019;317(2):C348-C357.
81. Hod T, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 1 Oct 2015;5(10):a023473.
82. Nandi AA, Wadhvani NS, Joshi SR. Altered metabolic homeostasis between vitamin D and long chain polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Med Hypotheses*. 1 Mar 2017;100:31-36.
83. Kemse NG, Kale AA, Joshi SR. A combined supplementation of omega-3 fatty acids and micronutrients (folic acid, vitamin B12) reduces oxidative stress markers in a rat model of pregnancy induced hypertension. *PLoS One*. 18 Nov 2014;9(11):e111902.
84. Kulkarni A, Mehendale S, Pisal H, Kilari A, Dangat K, Salunkhe S et al. Association of omega-3 fatty acids and homocysteine concentrations in pre-eclampsia. *Clinical Nutrition*. 2011;30(1):60-64.
85. Zabul P, Wozniak M, Slominski AT, Preis K, Gorska M, Korozan M et al. A proposed molecular mechanism of high-dose vitamin D₃ supplementation in prevention and treatment of preeclampsia. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(6):13043-13064.
86. Xu J, Jia X, Gu Y, Lewis DF, Gu X, Wang Y. Vitamin D reduces oxidative stress-induced procaspase-3/ROCK1 activation and MP release by placental trophoblasts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 Jun 2017;102(6):2100-2110.
87. Qipshidze N, Metreveli N, Mishra PK, Lominadze D, Tyagi SC. Hydrogen sulfide mitigates cardiac remodeling during myocardial infarction via improvement of angiogenesis. *International journal of biological sciences*. 2012;8(4):430-441.
88. King AL, Polhemus DJ, Bhushan S, Otsuka H, Kondo K, Nicholson CK et al. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(8):3182-3187.
89. Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H₂S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol*. 2014;5:119.
90. Holwerda KM, Burke SD, Faas MM, Zsengeller Z, Stillman IE, Kang PM et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(4):717-725.
91. Wiliński B, Wiliński J, Somogyi E, Piotrowska J, Opoka W. Vitamin D₃ (cholecalciferol) boosts hydrogen sulfide tissue concentrations in heart and other mouse organs. *Folia Biologica (Kraków)*. 30 Jul 2012;60(3-4):243-7.
92. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Molecular Endocrinology*. 1 Jan 2014;28(1):53-64.
93. Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, van Schoor NM, Swart K, Lips P et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β -synthase. *Journal of Bone and Mineral Research*. Dec 2011;26(12):2991-3000.
94. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Auto-immun*. 1 Déc 2017;85:78-97.
95. Ertek S, Akgül E, Cicero AF, Kütük U, Demirtaş S, Cehreli S, Erdoğan G. 25-Hydroxy vitamin D levels and endothelial vasodilator function in normotensive women. *Arch. Med. Sci. AMS*. 29 Feb 2012;8(1):47-52.
96. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc*. 2008;25:320-325.
97. Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, Vogel J, Schürmann C, Dehne N et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. *Circulation*. 16 Sep 2014;130(12):976-986.
98. Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2 Dec . 2011;4:51.
99. Cudmore MJ, Ahmad S, Sissaoui S, Ramma W, Ma B, Fujisawa T et al. Loss of Akt activity increases circulating soluble endoglin release in preeclampsia: identification of inter-dependency between Akt-1 and heme oxygenase-1. *European heart journal*. 1 May 2012;33(9):1150-1158.
100. Vaidya A, Sun B, Larson C, Forman JP, Williams JS. Vitamin D₃ therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 Jul 2012;97(7):2456-2465.

101. Isenovic ER, Meng Y, Divald A, Milivojevic N, Sowers JR. Role of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in angiotensin II and insulin-like growth factor-1 modulation of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells. *Endocrine*. Dec 2002;19(3):287–292.
102. Raghupathy Raj. Cytokines as Key Players in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Med Princ Pract*. 2013;22(1):8-19.
103. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. Pregnancy Hypertension. *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 1 Apr 2012;2(2):72-83.
104. Huppertz B, Kingdom JC. Apoptosis in the trophoblast – role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Invest*. 2004;11(6):353–362.
105. Austgulen R, Lien E, Vince G, Redman CW. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, E-selectin in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 Jan 1997;71(1):53–58.
106. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *European journal of clinical nutrition*. Sep 2008;62(9):1079-1089.
107. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 1 May 2010;55(5):1283-1288.
108. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *Journal of nephropathology*. 2014;3(2):41.
109. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene. *Journal of Biological Chemistry*. 12 Oct 2007; 282(41):29821-29830.
110. Pérez-Gómez MV, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares V. Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrología (English Edition)*. 1 Sep 2013;33(5):716-726.