



Hypertension et vitamine D: retour sur la scène



Rev Med Suisse 2011; 7: 121-4

**G. Wuerzner
M. Burnier
B. Waeber**

Hypertension and vitamin D: not again

Vitamin D deficiency, defined by a 25-OH vitamin D3 plasma level < 30 ng/ml, is highly prevalent in the population. Several observational studies have suggested that such a deficiency increases the risk of hypertension development. Vitamin D seems to have an inhibitory effect on renin secretion and might by this mechanism exert an antihypertensive effect. Recent randomized trials have failed however to demonstrate a blood pressure lowering effect of vitamin D supplementation.

Un déficit en vitamine D, défini comme une concentration plasmatique de 25-OH vitamine D3 < 30 ng/ml, a une prévalence élevée dans la population. Quelques études observationnelles suggèrent qu'un tel déficit vitaminique augmente le risque de développer une hypertension. La vitamine D semble en effet avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion de rénine et pourrait par ce biais avoir un effet antihypertenseur. Les résultats des dernières études randomisées n'ont cependant pas permis de mettre en évidence un abaissement de la pression artérielle en réponse à un apport supplémentaire de vitamine D.

INTRODUCTION

La source principale de vitamine D provient de la conversion successive de 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 sous l'action du rayonnement UVB sur la peau, puis en vitamine D3 sous l'action de la chaleur (figure 1). Seuls 20% de la vitamine D proviennent de la nourriture sous forme de cholécalférol (D3) ou d'ergocalciférol (D2). La vitamine D3 est hydroxylée en 25-hydroxy-vitamine D3 (25(OH)D3) dans le foie sous l'action de la vitamine D 25-hydroxylase (25-OHase). La 25(OH)D3 est la forme majeure de vitamine D circulante. Grâce à une demi-vie plasmatique d'environ deux semaines les valeurs de 25(OH)D3 sont relativement stables et permettent une estimation de la quantité totale de vitamine D (tableau 1). Tout comme la vitamine D3, la 25(OH)D3 circule liée à la *vitamin D binding protein*. Elle est métabolisée en 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (1,25(OH)₂D3) dans les cellules tubulaires rénales sous l'action de la 1 α -hydroxylase (1-OHase). La 1,25(OH)₂D3 est la forme biologiquement active de la vitamine D, responsable de l'homéostasie du calcium et du phosphore. Son action est médiée par le récepteur nucléaire (VDR: *vitamin D receptor*) qui va former un hétérodimère avec le *retinoid X receptor* et se fixer à des séquences spécifiques de l'ADN. Le VDR est présent non seulement dans les tissus régulant le calcium et le phosphore comme le rein, l'intestin grêle et les os, mais pratiquement dans tous les tissus (cœur, peau, sein, prostate, muscles,...). Les propriétés de la vitamine D indépendantes du métabolisme phosphocalcique ont été initialement découvertes in vitro lorsque l'exposition de cellules cancéreuses à la 1,25(OH)₂D3 (ou à un de ses analogues actifs) provoqua une inhibition marquée de la croissance cellulaire. Depuis, l'intérêt scientifique ainsi que celui des organismes de santé publique se sont à nouveau focalisés sur la vitamine D, sachant que l'expression de plus de 200 gènes est influencée par la vitamine D¹ et que la prévalence d'un déficit en vitamine D, lui-même associé à un risque accru de morbi-mortalité dans la population générale, est élevée.² Un pan particulier de la recherche s'est penché sur le lien entre la vitamine D et l'hypertension.

MODÈLES ANIMAUX

L'absence de récepteurs à la vitamine D (*VDR-null mice*) chez la souris augmente l'expression de la rénine et la production d'angiotensine II. Comparées aux souris avec VDR, ces souris présentent une hypertension et une hypertro-

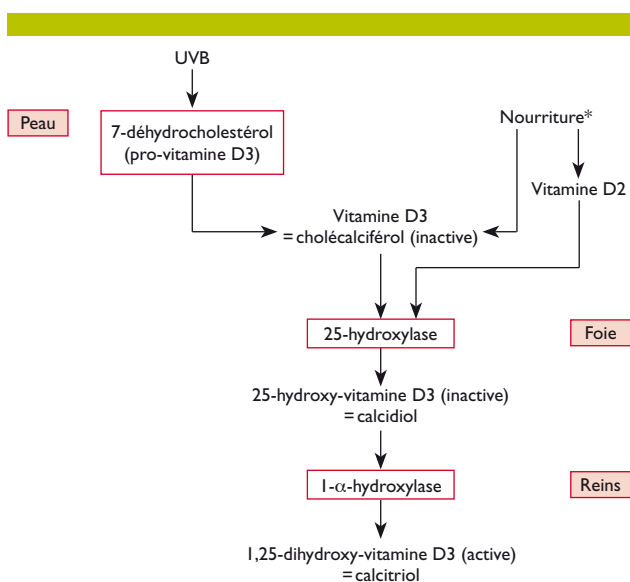


Figure 1. Synthèse et métabolisme de la vitamine D

* Vitamine D3 = cholécalciférol : source animale.

* Vitamine D2 = ergocalciférol : source végétale.

phie cardiaque. La synthèse de rénine reste cependant dépendante du status volémique et des apports sodés. Chez la souris non déficiente en récepteur, l'inhibition de la synthèse en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ conduit également à une expression augmentée de la rénine. L'injection de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ supprime par contre son expression.³ La vitamine D semble donc avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion de la rénine. Une hypertrophie des cardiomyocytes a été retrouvée dans d'autres modèles de souris en l'absence du récepteur VDR. Cependant, ces souris ne présentaient ni hypertension, ni activation du système rénine-angiotensine.⁴ Chez les souris déficientes en 1-OHase (pas de métabolisation en la forme biologiquement active $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) et qui présentent un phénotype vasculaire similaire (hypertension, hypertrophie cardiaque), le traitement par $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ permet de normaliser la pression artérielle et d'empêcher les anomalies cardiaques de manière équivalente à un traitement par captopril ou losartan. L'inhibition du système rénine-angiotensine, secondaire au traitement par $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, était indépendante des valeurs de calcémie ou de phosphatémie.⁵ Chez le rat spontanément hypertendu, le traitement par analogues de la vitamine D (paricalcitol, doxercalciférol), ne permettait pas un contrôle de la pression artérielle aussi efficace que le losartan.⁶ Par contre, l'effet sur la régression de l'hypertrophie cardiaque était équivalent. Un

effet synergique était même présent lors du traitement combiné (losartan + analogues de la vitamine D). Chez les mêmes rats, on a également pu démontrer qu'un traitement par cholécalciférol permettait de restituer la relaxation vasculaire des artères mésentérique induite par de l'acétylcholine.⁷ Ces études chez les rongeurs montrent de manière convaincante le lien entre la vitamine D, son récepteur et le phénotype cardiovasculaire, tout particulièrement au niveau cardiaque. Chez l'humain, une association entre une insuffisance ou un déficit en $25(\text{OH})\text{D}_3$ et des taux circulants d'angiotensine II plus élevés, qui dépendent d'une activité accrue de la rénine, a été mise en évidence récemment chez des participants normotendus dont l'apport en sodium était contrôlé.⁸

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'existence hypothétique d'un lien entre la vitamine D et l'hypertension artérielle a été proposée il y a plus de 25 ans. Actuellement, il existe plus de vingt études transversales qui ont examiné l'association entre les valeurs de $25(\text{OH})\text{D}_3$ et la pression artérielle. L'association entre des valeurs de base de $25(\text{OH})\text{D}_3$ et une augmentation de la pression artérielle a été retrouvée chez les patients normotendus⁹ comme chez les patients hypertendus.¹⁰ Seules deux études n'ont pas observé d'association. La première, hollandaise, avait inclus un tiers de participants sous traitement antihypertenseur, ce qui a pu masquer un effet sur la pression artérielle.¹¹ Il est cependant intéressant de constater que le recours à un traitement antihypertenseur était réduit de 30% chez les patients avec des valeurs de $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ ng/ml par rapport aux patients avec des valeurs < 10 ng/ml. La seconde étude n'avait inclus que des patients blancs de Californie du Sud et les taux de vitamine D étaient normaux chez plus de 98% de la population étudiée.¹² Une association était a priori peu probable.

Deux études ont étudié l'association entre les valeurs basales de $25(\text{OH})\text{D}_3$ et l'incidence d'hypertension. La première a inclus 1811 participants non hypertendus qui ont été suivis pendant quatre ans. Des taux < 15 ng/ml conféraient un risque relatif de développer une hypertension de 2,67 (intervalle de confiance IC à 95%, 1,05-6,67) par rapport à des taux > 30 ng/ml.¹³ Les mêmes auteurs rapportèrent un an plus tard les résultats de l'étude «Nurses' Health Study II».¹⁴ Dans cette étude «cas-contrôle» les taux de $25(\text{OH})\text{D}_3$ étaient plus bas chez les femmes qui allaient développer une hypertension. Le rapport de cote ou *odds ratio* était de 1,47 (IC 95%, 1,10-1,97) chez les patientes avec un déficit en vitamine D (< 30 ng/ml), qui représentaient 68% de la population étudiée, par rapport aux participantes avec des taux normaux. Plus récemment, une troisième étude prospective de plus de 4000 participants, avec suivi de la pression artérielle sur quatorze ans, a montré que s'il existait une différence de pression artérielle entre les quartiles les plus bas et les plus élevés de vitamine D au début de l'étude, ces valeurs ne prédisaient pas une augmentation de la pression artérielle ou l'apparition d'une hypertension.¹⁵ De plus, les changements de valeurs de vitamine D n'étaient pas non plus associés à des changements de pression artérielle.

Tableau 1. Seuils correspondant à une intoxication, une insuffisance ou à un déficit en vitamine D ($25(\text{OH})\text{D}_3$)

Status en vitamine D	Taux de $25(\text{OH})\text{D}_3$	
Intoxication	> 150 ng/ml	> 375 nmol/l
Insuffisance	< 30 ng/ml	< 75 nmol/l
Déficit	< 20 ng/ml	< 50 nmol/l



Si l'association entre des valeurs basses de vitamine D et l'hypertension est bien documentée dans les études transversales, les études prospectives sont pour le moment peu nombreuses et contradictoires. D'autres études seront nécessaires pour clarifier s'il existe vraiment une relation causale entre un déficit de vitamine D et l'hypertension.

FAUT-IL POUR AUTANT PRESCRIRE DE LA VITAMINE D AUX PATIENTS HYPERTENDUS OU EN PROPHYLAXIE CHEZ LES NON-HYPERTENDUS ?

La première étude interventionnelle randomisa dix-huit patients hypertendus soit à un traitement d'UVA trois fois par semaine pendant six semaines, soit à un traitement d'UVB dans les mêmes conditions.¹⁶ Le traitement par UVB diminua la pression artérielle ambulatoire mesurée sur 24 heures aussi bien de jour que de nuit et provoqua une augmentation de 170% des valeurs de 25(OH)D₃, contrairement au traitement par UVA. Par la suite, la plupart des études randomisées ont comparé des doses différentes de vitamine D à un placebo. Seules deux études ont choisi la pression artérielle comme critère de jugement principal et exclu simultanément le recours à un traitement antihypertenseur. La première randomisa 189 patients âgés avec un déficit en vitamine D (13 ng/ml en moyenne) à une dose unique de 100 000 UI de cholécalciférol ou à un placebo.¹⁷ Après cinq semaines, le taux de vitamine D augmenta de 7 ng/ml dans le groupe actif, sans qu'une différence de pression artérielle entre les groupes puisse être détectée. La deuxième étude randomisa 148 participants âgés avec un déficit en vitamine D (10 ng/ml en moyenne) à une dose journalière de 800 UI de cholécalciférol associée à du calcium ou à une dose journalière de calcium sans vitamine D pendant huit semaines.¹⁸ Le taux de 25(OH)D₃ augmenta de 12 ng/ml dans le groupe cholécalciférol. L'effet d'un traitement actif se traduisit par une baisse plus marquée de la pression artérielle systolique.

Dans les études à large échelle, il faut citer le «Women's health initiative randomized trial» qui randomisa en double insu plus de 35 000 participantes à une combinaison journalière de 400 UI de cholécalciférol associé à 1000 mg de calcium.¹⁹ Après un suivi médian de sept ans, aucune différence de pression artérielle n'a été détectée entre les deux groupes. Il faut cependant signaler que la dose utilisée dans cette étude n'a eu qu'un effet modeste sur les taux de vitamine D (+4 ng/ml) et que 60% des participantes du groupe placebo ont pris parallèlement un traitement de vitamine D.

Deux méta-analyses^{20,21} ont tenté d'analyser l'effet d'un traitement de vitamine D sur la pression artérielle en regroupant les différentes études interventionnelles randomisées dont la plupart était de petite taille. Ces méta-analyses n'ont pas trouvé de baisse de la pression artérielle lors d'un traitement par vitamine D. Il faut cependant signaler que les études incluses dans ces méta-analyses étaient hétérogènes. Lorsque l'analyse était limitée au traitement de cholécalciférol (exclusion des analogues de la vitamine D) ou aux études prescrivant des doses supérieures à 1000 UI par jour, un effet sur la pression artérielle était alors présent.

Actuellement, il n'y a que peu de preuves qu'un traitement par vitamine D baisse la pression artérielle ou prévienne l'apparition d'une hypertension artérielle. Compte tenu des effets multiples de la vitamine D, cela n'exclut cependant pas qu'elle puisse avoir une action sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

TOXICITÉ

Lorsqu'un traitement par vitamine D est envisagé, la question d'une toxicité se pose. En ce qui concerne la pression artérielle, il a été démontré que la vitamine D associée à une hypercalcémie peut provoquer une hypertension artérielle réversible lorsque les valeurs plasmatiques de 25(OH)D₃ sont > 150 ng/ml. Dans les études cliniques interventionnelles, aucune toxicité n'a été observée jusqu'à des doses journalières de vitamine D de 10 000 UI, ce qui correspond au taux de production de vitamine D par la peau sous l'effet du rayonnement UVB.²² En l'absence d'une sensibilité accrue à la vitamine, qui peut être observée dans la tuberculose ou la sarcoidose, cette dose semble donc être sans danger.

CONCLUSION

La prévalence d'une hypovitaminose D est élevée, probablement en raison d'un manque d'exposition au soleil. Si un lien existe entre la pression artérielle, le système rénine-angiotensine et la vitamine D dans les études épidémiologiques et dans les modèles animaux, il n'y a actuellement pas de preuve suffisante pour recommander un traitement de vitamine D à tous les patients hypertendus. D'autres études à large échelle seront nécessaires avant de recommander des suppléments de vitamine D comme traitement de l'hypertension ou comme traitement de prévention. ■

Implications pratiques

- > La prévalence d'une insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml) est élevée
- > Une association existe entre les taux de vitamine D et la pression artérielle dans la grande majorité des études transversales
- > Une relation causale entre les taux sanguins de la vitamine D et la pression artérielle n'a pas pu être établie avec certitude chez l'homme
- > Il n'y a actuellement pas de preuve suffisante pour traiter les patients hypertendus avec de la vitamine D

Adresse

Dr Grégoire Wuerzner
Pr Michel Burnier
Service de néphrologie et consultation d'hypertension
Pr Bernard Waeber
Division de physiopathologie clinique
CHUV, 1011 Lausanne
bernard.waeber@chuv.ch



Bibliographie

- 1 Rachez C, Freedman LP. Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: A network of coactivator interactions. *Gene* 2000;246:9-21.
- 2 ** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 3 Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
- 4 Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521-4.
- 5 Zhou C, Lu F, Cao K, et al. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74:170-9.
- 6 Kong J, Kim GH, Wei M, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol* 2010;177:622-31.
- 7 Borges AC, Feres T, Vianna LM, et al. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999;34:897-901.
- 8 ** Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010;55:1283-8.
- 9 Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-94.
- 10 Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986;105:649-54.
- 11 Snijder MB, Lips P, Seidell JC, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: A population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007;261:558-65.
- 12 Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55.
- 13 Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
- 14 Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008;52:828-32.
- 15 * Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010;55:792-8.
- 16 Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
- 17 Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:640-6.
- 18 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.
- 19 Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: The Women's health initiative randomized trial. *Hypertension* 2008;52:847-55.
- 20 ** Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
- 21 Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:1948-54.
- 22 Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678S-88S.

* à lire

** à lire absolument