HAL
open science

Conséquences de l'hypovitaminose D sur le niveau de pression artérielle : une étude prospective sur une cohorte d'hypertendus bordelais

Chloé Tambosco

▶ **To cite this version:**

Chloé Tambosco. Conséquences de l'hypovitaminose D sur le niveau de pression artérielle : une étude prospective sur une cohorte d'hypertendus bordelais. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01343187

HAL Id: dumas-01343187

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01343187

Submitted on 7 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 Thèse n° 86

THESE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2016 par

Chloé Tambosco
Née le 12 Juillet 1985 à Caen

Conséquences de l'hypovitaminose D sur le niveau de pression artérielle : une étude prospective sur une cohorte d'hypertendus bordelais

Directeur de thèse
Docteur Antoine Cremer

Membres du jury

Professeur Blandine Gatta-Cherifi	Président du jury
Docteur Philippe Castera	Juge
Docteur Philippe Gosse	Juge
Professeur Thierry Schaeverbeke	Juge
Docteur Antoine Cremer	Juge/directeur de thèse

Remerciements

A Madame le Professeur Blandine Gatta-Cherifi,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Recevez mes sincères remerciements pour votre soutien et pour l'intérêt porté à ce travail.

A Monsieur le Professeur Constans,

Un grand merci pour avoir si prestement accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Veuillez recevoir, monsieur, l'expression de toute ma gratitude et de mes sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur Philippe Castera,

Merci d'avoir accepté d'étudier mon travail, recevez la marque de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe Gosse,

Vous avez accepté de faire partie de mon jury de thèse, soyez assuré de ma reconnaissance pour l'attention portée à ce travail.

A Monsieur le Professeur Thierry Schaeverbeke,

Vous avez accepté de juger cette thèse, je vous en remercie et vous prie de recevoir l'expression de ma plus profonde considération.

A mon directeur de thèse Monsieur le Docteur Antoine Cremer,

Merci pour tes précieux conseils, ton soutien, ta disponibilité et ton accueil chaleureux lors de nos rencontres. Chaque entretien avec toi me permettait de repartir confiante et motivée. Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon amitié.

A ma famille, mes amis :

A ma Maman. Merci pour tout l'amour que tu m'as donné, pour la confiance que tu as eue en moi et pour m'avoir appris à appréhender la vie toujours du bon côté. Même si ma thèse ne porte pas sur ce sujet, j'espère être à la hauteur et pouvoir aider les femmes presque aussi bien que toi à réussir leur allaitement.

A mon Papa. Merci pour ton amour et pour m'avoir appris à voir la vie avec philosophie. La thèse est finie, promis je commence la pile de livres que tu m'a mise de côté dès la semaine prochaine !

A Antonin et Léonard, les meilleurs petits frères qu'on puisse rêver avoir.
Je vous souhaite d'être satisfaits de la vie comme je peux l'être de la mienne.
Antonin, pour tous les deux cette date est spéciale, moi ma thèse et toi ton bac. Je suis sûre que cela restera un bon souvenir et je pense à toi de tout mon cœur !

A Richard, merci pour ton soutien surtout lors de ma première année de médecine, pour m'avoir si gentiment fait réciter pendant des heures mes cycles de biochimie ! Votre présence aimante à maman et toi m'a aidé à réussir.

A mes grands parents Laurent et Nicole, Max et Simone. C'est toujours un plaisir de partager des moments avec vous lors de mes séjours flériens. Merci aussi pour ces séjours à Dinard qui me font tant de bien et me procurent un ressourcement instantané.

A Catherine et Jean, merci pour votre accueil chaleureux dans votre famille.

A Marie et Elo, mes amies caennaises, mes compagnes de voyage, de fous rires, mes confidentes. Merci pour tous les merveilleux moments passés ensemble.

A Charlotte, Pauline, Marion, mes amies Flériennes puis Caennaises, mes colocs'… Cela me fait toujours autant plaisir de vous retrouver à Paris où ailleurs. Le temps passe mais quand je vous retrouve c'est comme si rien n'avait changé !

A Clémentine et Florian, que je suis si heureuse d'avoir rencontrés ! Un grand merci pour votre accueil dans votre super air'bnb qui m'aura bien aidé pendant le recueil de données !

A Elodie, Valérie, Géraldine, Ameline, avec qui j'ai passé des stages magiques !

Aux internes de Périgoose, pour m'avoir mise dans l'ambiance dès le premier semestre, c'était cool de faire cette mémorable transition externat/internat avec vous !

A Val, quelle chance j'ai eue d'avoir pu bénéficier de ton accompagnement et de tes conseils avisés, un énorme merci pour le temps que tu m'as consacré.

A Jean Baptiste. Merci pour toutes les belles choses que l'on a déjà vécues ensemble et pour toutes celles qui suivront. Avec tout mon amour…

Table des matières

Introduction **8**

Première partie **9**

I- La vitamine D **9**
A- Généralités **9**
1- Métabolisme 9
2- Rôles 12
B- Epidémiologie du déficit en vitamine D, prévalence en France et dans le monde **13**
1- En France 13
2- Dans le monde 14
C- Le statut vitaminique D **15**
1- Facteurs déterminants du statut vitaminique D retrouvés dans la littérature 15
2- Détermination des valeurs de référence 16
3- Valeurs recommandées selon le GRIO : 17
4- Apports journaliers recommandés selon le GRIO 19
5- Indications de la supplémentation systématique et modalités de supplémentation selon le GRIO 19
6- Recommandations françaises sur les dosages de la vitamine D 19
D- Versant économique et sociologique du sujet **20**
1- Coût des dosages 20
2- Prescripteurs des dosages de vitamine D 21
3- Phénomène sociologique de cet engouement. La vitamine D vue comme un « marqueur de bonne santé ». 21
4- Explosion du nombre d'études 23

II- L'hypertension artérielle **23**
A- Généralités **23**
B- Définition de l'hypertension artérielle et diagnostic **24**
C- Epidémiologie de l'hypertension artérielle **24**
D- Mécanismes de régulation de la pression artérielle **25**
1- La régulation immédiate 26
2- La régulation à moyen terme 26
3- La régulation à long terme 26
E- Eléments de physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle **27**
1- Rôle central du rein et natriurèse de pression 27
2- Génétique 28
3- Facteurs endogènes 28
4- Facteurs environnementaux 30
F- Principales causes d'hypertension artérielle secondaire **31**

III- L'impact de la vitamine D sur l'hypertension artérielle et le SRAA **32**
A- Vitamine D et HTA **32**
1- Contexte 32
2- Données de la littérature 33
B- L'hypothèse privilégiée : la vitamine D est un régulateur négatif du système rénine angiotensine **37**
1- Chez l'animal 37
2- Chez l'homme 38
C- D'autres mécanismes d'action potentiels **41**
1- Les effets de la vitamine D sur la fonction vasculaire et endothéliale. 41
2- Sensibilité à l'insuline 41
3- Augmentation de la parathormone 41

4- Variants génétiques 43
D- Les limites 43

Deuxième partie : l'étude 44

I- Introduction et objectifs 44

II- Matériel et méthode 45
A- Population étudiée 45
B- Méthodologie 46
C- Analyses statistiques 47

III- Résultats 48
A- Caractéristiques de l'échantillon 49
1- Groupe initial HTA totale 51
2- Groupe HTA essentielle 51
3- Groupe HTA secondaire 51
4- Comparaison des caractéristiques des groupes HTA essentielle et HTA secondaire 52
B- Analyse des variables en fonction de la saison 53
1- Groupe HTA essentielle 53
2- Groupe HTA secondaire 58
C- Etude des variables influençant le statut vitaminique D dans l'échantillon total 62
1- Recherche des facteurs associés au statut vitaminique D 62
2- Etude de l'association entre la vitamine D et les différentes variables 68
3- Variables associées au statut d'hypovitaminose D 72
4- Prédiction du risque de carence en vitamine D 73

IV- Discussion 74
A- Résumé des résultats 74
B- Population étudiée 75
C- Interprétation des résultats de l'étude, comparaison avec les données bibliographiques et analyse critique 75
1- Prévalence de l'hypovitaminose D 75
2- Vitamine D et pression artérielle 76
3- Vitamine D et SRAA 82
4- Facteurs influençant le statut vitaminique D 84
5- Différences entre les groupes étiologiques d'hypertension artérielle 88
D- Quid de la validité des seuils ? 90
1- Détermination des seuils 90
2- Etudes et critères ayant permis la définition des seuils 92
3- Quelles sont les conséquences des variations de vitamine D et de parathormone sur la santé osseuse chez l'adulte jeune ? 94
E- Implications de l'explosion des dosages, impact financier et conflits d'intérêt 96
F- Une grande étude à venir 98
G- Evaluation de cette étude 98
1- Points forts 98
2- Points faibles 99

V- Conclusion 100

Bibliographie 101

Annexes 109

Serment d'Hippocrate 115

Abréviations utilisées

- 1,25(0H)2D : 1,25-(OH)-Vitamine D
- 25(OH)D : 25-(OH)-Vitamine D
- ACTH : Adreno Corticotrophic Hormon
- ADH : Antidiuretic Hormon
- ARA II : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine 2
- ARP : Activité Rénine Plasmatique
- AT II : Angiotensine 2
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BB : Bétabloquants
- DBP : Vitamin D Binding Protein (Protéine de liaison de la vitamine D)
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- ECA : Enzyme de Conversion de l'angiotensine
- ESH : European Society of Hypertension
- FC : Fréquence Cardiaque
- GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- HAP : Hyperaldostéronisme Primaire
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HDJ : Hôpital de Jour
- HTA : Hypertension Artérielle
- HVDRR : Hereditary Vitamin D Resistance Rickets
- IOM : Institute of Medicine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- JAMA : Journal of the American Medical Association
- MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
- NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
- PA : Pression Artérielle
- PAM : Pression Artérielle Moyenne
- PAD : Pression Artérielle Diastolique

- PAS : Pression Artérielle Systolique
- PTH : Parathormone
- SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle
- SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
- Suvimax : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants
- RXR : Récepteur de l'acide rétinoïque
- UVB : Ultraviolets B
- VDR : Vitamin D-Receptor (Récepteur de la Vitamine D)

Introduction

La vitamine D a suscité un véritable engouement ces dernières années avec une explosion des dosages prescrits.
La très forte prévalence de l'hypovitaminose D dans la population générale mondiale et la découverte récente de l'ubiquité des récepteurs à la vitamine D dans de nombreux tissus de l'organisme, ont suggéré une responsabilité de l'hypovitaminose D dans la survenue de nombreuses maladies potentiellement graves telles que cancers, maladies auto-immunes ou maladies cardio vasculaires.
L'intense couverture médicale et médiatique qui en a découlé a contribué à faire de la vitamine D un véritable « marqueur de bonne santé ».
Les dosages se sont multipliés donnant lieu à des dépenses de santé phénoménales.
De 2005 à 2012, les dosages de vitamine D sérique ont décuplé, avec 8 millions d'examens remboursés pour un montant de 144 millions d'euros.
Afin de réduire les dépenses, la caisse nationale d'assurance maladie a mandaté la Haute autorité de santé (HAS) afin de rédiger des recommandations précises concernant les indications des dosages et les seuils de référence des taux de vitamine D.
Parmi ces liens supposés figure une relation entre la vitamine D et l'hypertension artérielle.
L'éventualité de ce lien a été suggérée à partir du constat que les événements cardiovasculaires survenaient de manière plus importante dans les pays les plus éloignés de l'équateur et en période hivernale.
De nombreuses études observationnelles ont par la suite vu le jour, confirmant une augmentation de la prévalence et du risque d'hypertension artérielle et d'événements cardiovasculaires chez les sujets ayant un statut vitaminique D bas, corroborant l'hypothèse selon laquelle la vitamine D pouvait jouer un rôle important sur le système cardiovasculaire.
Bien que ce lien soit reconnu, les mécanismes impliqués semblent complexes et la causalité de la relation reste encore hypothétique.
Ce travail se propose d'étudier la relation entre ces deux pathologies extrêmement fréquentes en médecine générale, sources de morbi-mortalité importante et d'un impact non négligeable sur l'économie de la santé.

Première partie

I- La vitamine D

A- Généralités

1- Métabolisme

La vitamine D est une vitamine liposoluble.
Elle est unique car elle peut être synthétisée au sein de la peau à partir de l'exposition solaire et en cela elle est plus proche d'une hormone que d'une vitamine.

Chez l'homme le précurseur présent dans les membranes des kératinocytes, le 7 déhydrocholestérol est photo-oxydé en pré-vitamine D3 sous l'action des rayonnements ultraviolets B.
La pré-vitamine D3 est rapidement transformée en vitamine D3, vitamine que l'on trouve aussi dans les poissons gras comme le saumon, le maquereau ou le hareng.
La vitamine D2 ergocalciférol est d'origine végétale, on la trouve particulièrement dans les champignons tels que les shiitake.
Mais la principale source de vitamine D provient de la synthèse cutanée (80%) qui s'effectue lors des périodes d'ensoleillement.

La quantité synthétisée est fonction de l'heure, de la saison, de la latitude, de la pigmentation de la peau, de la surface de peau exposée et de l'utilisation de crème solaire ou non.

La vitamine D provenant de la synthèse cutanée ou de l'alimentation est biologiquement inerte.

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par la vitamin D binding protein (DBP), une protéine porteuse.

Elle subit ensuite deux hydroxylations. Une première se situe au niveau hépatique par l'enzyme 25-hydroxylase, qui transforme la vitamine D en 25 hydroxy-vitamine D ou calcidiol 25(OH)D.
Cette hydroxylation est très peu régulée, c'est à dire que plus la quantité ingérée ou synthétisée de vitamine D est importante, plus la quantité de calcidiol produite sera grande. La demi vie de la 25(OH)D est de l'ordre de 3 semaines et c'est sa concentration sérique qui représente le statut vitaminique d'un individu.

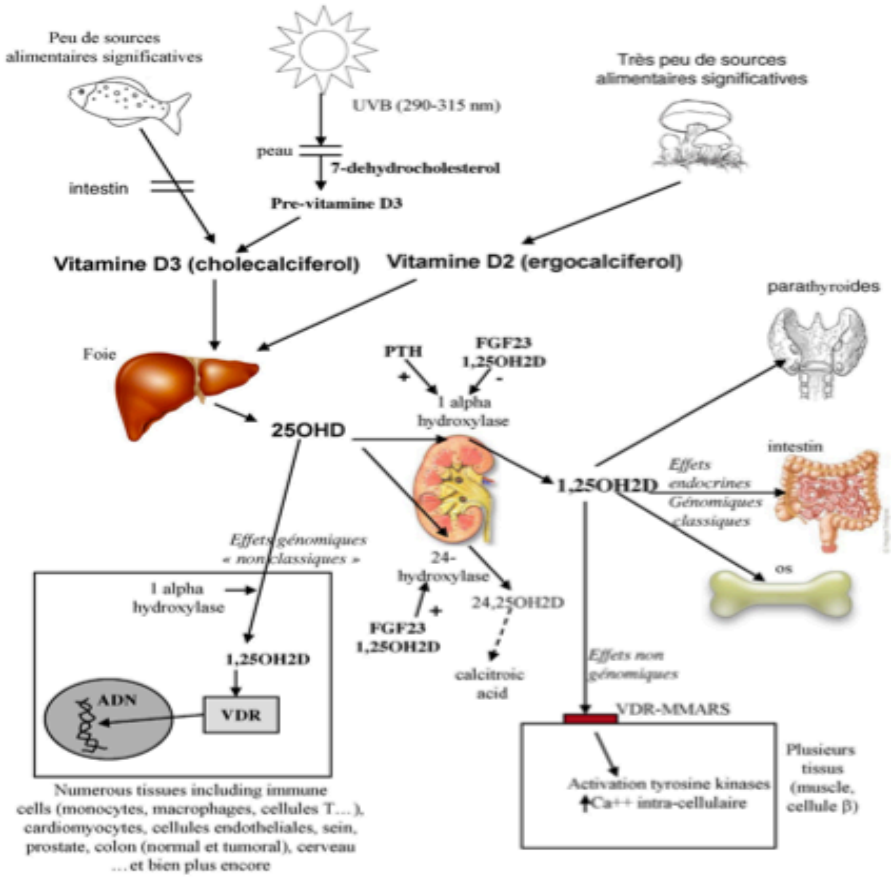
La seconde hydroxylation, cette fois étroitement régulée, se produit principalement au niveau du rein, dans les cellules du tubule rénal proximal, mais aussi dans de nombreux autres tissus, par l'enzyme 1-α-hydroxylase, pour donner la 1,25 dihydroxy-vitamine D ou calcitriol [1,25(OH)2D], dont la demi vie est courte d'environ 4 heures.

Cette hydroxylation est régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique : elle est stimulée par la PTH et inhibée par le FGF23 et le calcitriol.

La [1,25(OH)2D], qui est la forme active de la vitamine D va agir, via la circulation sanguine, au niveau de tissus cibles en se liant au récepteur à la vitamine D (VDR).

Le complexe calcitriol-VDR s'associe ensuite au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN au niveau de sites spécifiques, les « éléments de réponse à la vitamine D » VDRE, stimulant ou inhibant alors la synthèse de protéines (1) (Figure n°1).

<u>Figure n°1</u> : Métabolisme de la vitamine D, Cahiers de nutrition et de diététique.



Les principaux tissus cibles du calcitriol sont la cellule intestinale (où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate), l'ostéoblaste, le rein, et les parathyroïdes.

Mais de très nombreux tissus expriment le VDR ainsi que la 1-α-hydroxylase.
La vitamine D qui y pénètre est donc transformée sur place en calcitriol et agit localement.
Ce calcitriol ne participe pas à l'homéostasie phosphocalcique, mais contribue aux effets extra osseux de la vitamine D par une action paracrine ou autocrine.

2- Rôles

a- Effets osseux

La vitamine D a un rôle central dans le métabolisme phosphocalcique.
Il est maintenant bien établi que l'interaction de la 1,25(OH)2D avec le récepteur à la vitamine D augmente l'efficacité de l'absorption intestinale de calcium.
Un taux de vitamine D bas engendre une baisse significative de l'absorption intestinale calcique, associée à une augmentation de la parathormone (PTH).
La PTH régule le métabolisme calcique en augmentant la réabsorption de calcium en stimulant la production de 1,25(OH)2D par le rein et augmente la mobilisation de calcium du squelette en activant les ostéoblastes qui stimulent la transformation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures. Les ostéoclastes dissolvent la matrice osseuse, induisant une ostéopénie ou une ostéoporose, augmentant le risque de fractures.

Un déficit profond en vitamine D entraine donc un défaut de minéralisation osseuse : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte.

Plusieurs études observationnelles montrent une association entre déficit en vitamine D, densité minérale osseuse (DMO) basse et augmentation du risque relatif de fractures ostéoporotiques (2).

Il a été démontré que la supplémentation vitaminique D réduisait le risque de fractures non vertébrales pour des doses de vitamine D supérieures à 800 UI/jour (3). La causalité entre carence en vitamine D et risque de fracture ostéoporotique est donc démontrée.

b- Effets extra osseux

La découverte de la présence ubiquitaire du récepteur à la vitamine D dans de très nombreux tissus de l'organisme a suggéré l'existence d'effets dépendants de la vitamine D sur des systèmes autres que le système squelettique.

Plusieurs études interventionnelles ont montré que la vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque de chutes (4) .

De nombreuses études observationnelles et expérimentales ont mis en évidence une association, sans établir de causalité cependant, entre l'hypovitaminose D et la survenue d'un certain nombre de pathologies.

- risque accru de développer une maladie auto-immune
- risque accru d'événements cardio vasculaires
- augmentation du risque relatif de développer des cancers, principalement colo rectaux ou du sein
- risque relatif de mortalité plus précoce

B- Epidémiologie du déficit en vitamine D, prévalence en France et dans le monde

On estime à 1 milliard le nombre de personnes présentant une carence ou une insuffisance en vitamine D dans le monde (5).
Selon plusieurs études 40% à 100% des personnes âgées américaines et européennes vivant toujours dans la communauté (non institutionnalisées) présentent une insuffisance en vitamine D.

1- En France

Plusieurs études françaises se sont intéressées ces dernières années au statut vitaminique D de la population française, révélant des résultats inquiétants.
Il existe une proportion très importante d'insuffisance (taux de 25(0H)D < 30ng/ml) ou de carence (taux de 25(OH)D<10 ng/ml) chez les adultes en bonne santé et une insuffisance chez la totalité des patients institutionnalisés (6) si bien que 50% des femmes ménopausées ostéoporotiques non institutionnalisées seraient carencées (7).

Mais l'hypovitaminose D ne concerne pas uniquement les sujets âgés institutionnalisés et les femmes ménopausées.
Une étude conduite au sein de la cohorte Suvimax (Suvimax est une grande étude interventionnelle épidémiologique menée en France en 1994-1995 dont les objectifs étaient d'évaluer les doses de vitamines, minéraux et antioxydants capables de prévenir la mortalité) a exploré le statut vitaminique D de 1579 sujets français en bonne santé, durant l'hiver.
Les résultats montraient que 14% de la cohorte présentait un taux de 25(OH)D inférieur à 12 ng/ml (8).

Une autre étude française tirée de la cohorte Suvimax a montré que parmi 804 femmes âgées de 35 à 62 ans sélectionnées de manière aléatoire, plus de 25% avaient un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/mL (9).

L'Etude nationale nutrition santé réalisée en 2006-2007 a eu pour objectif de décrire la prévalence du déficit en vitamine D dans la population adulte vivant en France métropolitaine. Les analyses ont porté sur 1587 adultes âgés de 18 à 74 ans. Les résultats montraient que l'insuffisance (taux de 25(OH)D<30 ng/ml) concernait 80% des individus (10).

2- Dans le monde

Il a été longtemps considéré que les carences en vitamine D étaient l'apanage des pays peu ensoleillés de l'Europe du nord avec un gradient nord sud en Europe.
Pourtant, plusieurs études mettent en évidence un taux important d'hypovitaminose D dans des pays comme l'Amérique centrale et l'Asie (5).
Ceci s'explique par la synthèse plus difficile de la vitamine D chez les sujets à peau foncée en raison de leur phototype et de la limitation à l'exposition solaire dans les pays chauds.
Ainsi, plus de la moitié de la population mondiale a un taux de vitamine D inférieur à 30ng/ml (11).

Une étude multinationale menée dans 18 pays de différentes latitudes chez des femmes ménopausées ostéoporotiques révélait un pourcentage d'insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml) de 49,7% en France, 63,3% en Suisse, 52% aux Pays Bas, 74,5% au Royaume Uni, 68% en Allemagne, 64,7% en Espagne (7).

C- Le statut vitaminique D

1- Facteurs déterminants du statut vitaminique D retrouvés dans la littérature

a- L'âge : les sujets âgés ont en moyenne des taux de 25(OH) vit D inférieurs à ceux de sujets jeunes, par réduction du 7 déhydrocholestérol dans la peau.

b- Le sexe : les hommes ont en moyenne des taux plus élevés que les femmes.

c- Le phototype : La mélanine absorbe les UVB. Les sujets à peau noire ont donc une barrière naturelle contre les UVB et sont plus susceptibles d'être carencés que les individus à phototype clair.

d- La localisation géographique et la saison : la quantité d'UVB arrivant à la surface de la terre dépend de l'angle des rayons par rapport à la couche d'ozone et la distance à parcourir à travers l'atmosphère. La latitude, la saison, l'heure de la journée, la pollution, sont donc des déterminants du statut vitaminique D. La concentration vitaminique D est moindre en hiver qu'en été.

e- L'IMC : les sujets obèses ou en surpoids ont un taux de vitamine D plus bas que les sujets minces ou maigres, du fait de la nature liposoluble de la vitamine D et de sa séquestration dans la graisse rendant sa biodisponibilité moindre malgré une surface corporelle plus importante.

f- Les maladies : Les sujets souffrant de syndromes de malabsorption ou ayant eu une chirurgie bariatrique absorbent moins bien la vitamine D.

Les patients atteints de syndrome néphrotique perdent le complexe vitamine D – VDBP dans les urines.

g- Les médicaments augmentant le catabolisme : anticonvulsivants, corticoïdes, antirétroviraux, traitements antirejet.

h- Le mode de vie : La source principale de vitamine D est l'exposition solaire. Les aliments contenant de la vitamine D sont très peu nombreux. La cause principale de carence en vitamine D est donc l'exposition solaire insuffisante. La couverture vestimentaire, les protections solaires limitent l'exposition aux UVB et donc la synthèse de vitamine D.

i- La politique de supplémentation des pays : le déficit est moindre dans les pays qui supplémentent les produits alimentaires en vitamine D.

j- Les activités en extérieur : Elles majorent l'exposition solaire de manière régulière et permettent donc un meilleur statut vitaminique (12).

2- Détermination des valeurs de référence

Le seuil de référence d'un paramètre biologique est généralement déterminé à partir d'une population considérée en bonne santé, chez qui on effectue des dosages. L'intervalle dans lequel on retrouve 95% des valeurs permet de définir les valeurs seuils.

Pour la vitamine D, la concentration sérique en 25(OH)D déterminée à l'aide de cette méthode s'étend de 10 à 55 ng/ml (13).

Mais comme de nombreux paramètres influencent les résultats des dosages, les experts ont choisi de déterminer les valeurs normales comme étant celles au dessus et en dessous desquelles il n'existait pas d'effets délétères sur la santé osseuse d'un manque ou d'un excès de vitamine D.

Concrètement, la survenue d'une hyperparathyroïdie secondaire, résultant d'une stimulation parathyroïdienne secondaire à une insuffisance en vitamine D et se traduisant par une hausse de la PTH sérique, constituait un critère.
La stagnation de l'absorption intestinale de calcium malgré un taux de vitamine D croissant permettait également de définir des valeurs de référence tout comme le risque de survenue d'une pathologie (rachitisme ou ostéomalacie).

Cependant les valeurs de références ne sont pas tout à fait consensuelles.
Le déficit en vitamine D n'est pas une maladie en soi mais un facteur exposant à un risque accru de développer diverses pathologies, et les critères pour l'évaluer sont nombreux.
Or les groupes d'experts n'ont pas tous choisi des critères identiques (certains se sont appuyés sur les critères cités plus haut et d'autres sur l'ostéodensitométrie, sur la survenue de fractures ou de chutes). Ceci explique la variabilité des seuils de référence en fonction des différentes sociétés savantes, et l'absence de consensus.

En France, c'est le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses), société savante regroupant l'ensemble des spécialités s'intéressant aux pathologies osseuses fragilisantes, qui a établi des recommandations nationales pour les seuils de vitamine D.

3- Valeurs recommandées selon le GRIO :

La carence est définie par des valeurs inférieures à 10 ng/ml (25 nmol/l) de 25(OH)D.
Des taux de 25(OH)D compris entre 10 et 30 ng/ml (25 et 75 nmol/l) traduisent une insuffisance.

Les taux recommandés se situent entre 30 et 70 ng/ml (75 et 175 nmol/l).
Le seuil de toxicité a été établi pour des valeurs de 25(OH)D supérieures à 150ng/ml (375 nmol/l).

Les sociétés savantes des différents pays ont choisi des critères différents pour déterminer les seuils de référence pour la vitamine D, ce qui explique les valeurs non consensuelles (Tableau n°1).

Tableau n°1 : Critères utilisés pour la détermination des seuils de vitamine D.
Adapté de la note de cadrage de l'HAS « Utilité clinique du dosage de la vitamine D ».

Méthode de définition des valeurs de référence	ANZBMS, ESA, OA 1(2005)	ENNS 2(2006)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009)	IOF 3(2010)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010)	IOM4 (2011)	GRIO 5(2011)	US Endocrine society (2011)	Académie nationale de médecine (2012)
PTH secondaire	X			X	X		X	X	X
Absorption calcique					X		X	X	
Chutes					X	X	X		X
Fractures	X			X	X		X	X	
DMO	X				X				
Rachitisme Ostéomalacie	X				X				
Avis d'experts		X	X	X			X		
Autres						X			

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia osteoporosis ; 2 : Etude nationale nutrition santé ; 3 : International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of médicine ; 5 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses.

4- Apports journaliers recommandés selon le GRIO

Un apport journalier vitaminique D de 800 UI à 1000 UI/J est recommandé en dehors de toute pathologie (14).

5- Indications de la supplémentation systématique et modalités de supplémentation selon le GRIO

Tous les sujets de 65 ans et plus doivent être traités sans dosage préalable du fait de la probabilité élevée d'un déficit en vitamine D et du risque de surdosage quasiment nul.

En cas d'insuffisance ou de carence en vitamine D, un traitement d'attaque doit permettre de ramener le taux de vitamine D au dessus de la valeur cible de 30 ng/mL.

Le GRIO propose le schéma suivant :

- Carence < 10 ng/mL : quatre prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
- Insuffisance 25(OH) D entre 10 et 20 ng/mL : trois prises de 100 000UI espacées de 15 jours
- Insuffisance en 25(OH) D entre 20 et 30 ng/mL : deux prises de 100 000 UI espacées de 15 jours

6- Recommandations françaises sur les dosages de la vitamine D

La démarche initiée par l'assurance maladie a abouti à un décret le 14 août 2014 limitant le remboursement du dosage de vitamine D à six indications précises (15) :

- suspicion de rachitisme
- suspicion d'ostéomalacie
- suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal

- avant et après chirurgie bariatrique
- évaluation et prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées
- respect des résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments préconisant ce dosage.

Cependant l'académie de médecine, trouvant ces situations trop limitées ont demandé aux pouvoirs publics de revenir sur cette décision de déremboursement pour certaines situations.

D- Versant économique et sociologique du sujet

1- Coût des dosages

De 2007 à 2009, la demande de dosages de vitamine D sérique en France a connu une très forte augmentation de 250% avec 8 millions d'examens remboursés pour un montant de 52 millions d'euros (15) .

Le dosage sanguin « 25-hydrocholecalciférol » figure parmi mille actes de la Nomenclature de biologie médicale (NABM) sous le numéro de code 1139.

En consultant le site de l'assurance maladie, on accède aux dépenses de santé concernant les dosages biologiques annuels.

En 2007, 441 985 dosages ont été réalisés correspondant à un montant de 9,3 millions d'euros remboursés par l'assurance maladie.

Six ans plus tard en 2013, 6,8 millions de dosages ont été réalisés (19e rang en nb de dosages) correspondant à un montant remboursé de 70,7 millions d'euros, classant le dosage de vitamine D au 5e poste de dépense concernant les actes de biologie.

En 2014, le dosage de la vitamine D est passé au rang du 10e poste de dépenses grâce au « déremboursement partiel » avec 5,6 millions de dosages réalisés restant au 19e rang en nombre de dosages, et une dépense de 47,8 millions d'euros pour l'assurance maladie.

Entre l'année 2013 et l'année 2014 le montant remboursé pour les dosages de vitamine D a connu une baisse de 32,4% (16).

Depuis 2008, par le jeu de la diminution du coefficient multiplicateur accolé au tarif en B (0,27 euros), la cotation est passée de B110 (29,70€) à B65 (17,55€), ramenée ensuite à B49 (13,23€) en 2013.
Actuellement le dosage est coté B42 et coûte 11,34€ (17).

2- Prescripteurs des dosages de vitamine D

En 2011 sur les 6,3 millions de dosages de vitamine D réalisés, les médecins généralistes étaient à l'origine de 74% des dosages.
10% avaient été réalisés en établissement.
Les 16% restants se partageaient entre les rhumatologues, endocrinologues, gynécologues, néphrologues et internistes (15).

3- Phénomène sociologique de cet engouement. La vitamine D vue comme un « marqueur de bonne santé ».

Plusieurs auteurs s'interrogent sur ce phénomène, s'étonnant de trouver chez une population en bonne santé apparente une proportion de carence ou d'insuffisance atteignant la moitié voire les trois quarts des populations étudiées. Les interrogations portent sur la validité des techniques de dosage et des fourchettes de validité utilisées en routine.

En France et dans plusieurs autres pays, la grande majorité des dosages sont faits en routine par des techniques d'immuno-analyse automatisée, développées pour faire face

à la demande croissante de dosages de la vitamine D. Pourtant ce ne sont pas les techniques de référence et ces dosages manquent de sensibilité et de reproductibilité. Les techniques de dosage et la fourchette de normalité du dosage en vitamine D sont débattues et non consensuelles (18).

Ce phénomène inquiète particulièrement les dermatologues qui s'offusquent de cette polémique et rappellent les dangers de l'exposition solaire.

Le Professeur de dermatologie Jean Revuz va jusqu'à qualifier l'insuffisance en vitamine D de « maladie inventée ».
Il la compare à la « crise de foie » du siècle dernier ou plus récemment à la spasmophilie liée au manque de magnésium, vedettes d'une époque avant de disparaître, et devine derrière ce phénomène des conflits d'intérêts.

Le sujet passionne tout autant la communauté médicale que le grand public, à l'origine d'une pression qui rend difficile au médecin de refuser un dosage ou une supplémentation à un patient.

Pour lui un tel engouement médical et médiatique pourrait découler d'intérêts financiers satisfaisant un certain nombre d'entreprises, qui en soutenant des campagnes d'information justifieraient l'usage de compléments alimentaires ou de cabines de bronzage dans un but médical (19).

Le Lancet s'est aussi emparé du sujet publiant en 2012 un article à l'intitulé équivoque « Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility ».

Les auteurs y soulignent la dérive des médias qui se sont saisis de la vitamine D pour en faire les gros titres des journaux, lui prêtant des vertus quasi miraculeuses capables de prévenir et de traiter une liste de maladies chroniques, ce phénomène étant à l'origine de l'augmentation massive des dosages (20).

4- Explosion du nombre d'études

Un reflet de l'explosion de ces dosages est le nombre d'articles publiés sur le sujet au fil des années.

En recherchant le mot clé « vitamin D » sur le moteur de recherche pubmed on constate une augmentation exponentielle des publications au fil des années;

De 1995 à 2000 : 6774
De 2000 à 2005 : 8574
De 2005 à 2010 : 12 765
De 2010 à 2015 : 21 574 articles répertoriés.

II- L'hypertension artérielle

A- Généralités

L'hypertension artérielle est un des facteurs les plus importants du risque cardiovasculaire global et elle est considérée comme la première cause de mortalité dans le monde, en augmentant le risque cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral (AVC), cardiopathie ischémique), le risque d'insuffisance rénale et de troubles cognitifs. L'hypertension artérielle a été à l'origine de 7 à 8 millions de décès dans le monde en 2011.
Dans plus de 80% des cas, l'hypertension est dite « essentielle » et répond à une physiopathologie complexe et multifactorielle. Les hypertensions artérielles secondaires représentent environ 10 à15% des cas, répondant à une cause précise, à un processus lésionnel pouvant être mis en évidence.

B- Définition de l'hypertension artérielle et diagnostic

L'hypertension est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire.
Elle est définie de façon consensuelle par une pression artérielle supérieure à 140 mm Hg pour la pression artérielle systolique (PAS) ou 90 mm Hg pour la pression artérielle diastolique (PAD) mesurée au cabinet médical et confirmée au minimum par deux mesures par consultation, au cours de trois consultations successives, sur une période de trois à six mois (21).
Le diagnostic de l'HTA est fait grâce à la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet médical soit par des automesures soit idéalement par un holter tensionnel des 24 heures (22).
La mesure ambulatoire de pression artérielle des 24 heures (MAPA) permet une évaluation de la pression artérielle reproductible et corrélée à l'atteinte des organes cibles.

C- Epidémiologie de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une situation très fréquente.
Elle touche environ 25% de la population mondiale. Sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre 60% au delà des 60 ans (23).
La prévalence varie suivant les régions, elle représente en moyenne 37% de la population des pays « à économie de marché ».
L'hypertension est plus fréquente dans les zones urbaines que rurales.

L'étude NHANES III menée entre 1988 et 1991 a donné une évaluation assez précise de la prévalence globale de l'HTA aux Etats Unis, touchant 23,2% des femmes et 25,3% des hommes.
Dix ans plus tard une étude montrait une nette augmentation de la prévalence globale à 28,9%, l'hypertension étant plus marquée chez les sujets avec un IMC élevé (24).

En France 10,5 millions de personnes étaient traitées pour HTA en 2006 et c'était la 3ème cause de prise en charge à 100% derrière le diabète et les cancers (25).

L'Etude Nationale Nutrition Santé conduite en 2006-2007 sur un échantillon de la population nationale âgée de 18 à 74 ans retrouvait une prévalence globale de l'hypertension (définie > 140/90 ou sous traitement antihypertenseur) de 31%. Les hommes étaient plus hypertendus que les femmes (34,1% contre 27,8%). La prévalence de l'hypertension augmentait avec l'âge avec 67,3% de la population âgée de 65 à 75 ans hypertendue (26).

Entre 2005 et 2007, l'Etude Mona Lisa a été menée sur un échantillon de 4825 sujets vivant à Lille, Strasbourg et Toulouse.
La prévalence de l'hypertension était de 47,3% chez les hommes et de 35% chez les femmes de 35 à 74 ans.
L'hypertension était plus fréquente chez les sujets vivant à Lille et à Strasbourg qu'à Toulouse, objectivant un gradient nord sud (27).

D- Mécanismes de régulation de la pression artérielle

La pression artérielle correspond à la force exercée par le sang sur la paroi des artères.
Sur un plan hémodynamique la pression artérielle répond à la loi de Poiseuille et est estimée par le produit du débit cardiaque par les résistances périphériques.
(Pression artérielle moyenne (PAM) = Débit Cardiaque X Résistances Périphériques)
La PAS dépend du débit d'éjection ventriculaire gauche, des ondes de réflexion périphériques et essentiellement de la rigidité de la paroi des gros troncs artériels.
La PAD dépend surtout des résistances vasculaires périphériques et de la durée de la diastole.

La résistance périphérique reflète principalement la vasomotricité. Cette dernière est déterminée par des actions hormonales, angiotensine, ADH, adrénaline, par le système nerveux autonome, par des facteurs locaux et endothéliaux (NO, endothéline).
Ces paramètres hormonaux sont plutôt les déterminants de la Pression artérielle diastolique.

Le débit cardiaque est la résultante du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque. Il est donc déterminé par le volume d'éjection qui est dépendant de la volémie et du retour veineux.
La fréquence cardiaque est sous la dépendance essentiellement du système nerveux autonome.
Le débit cardiaque détermine plutôt la pression artérielle systolique.

1- La régulation immédiate

Elle est réflexe. La voie efférente est le système sympathique après intégration par les structures bulbaires.
Elle est surtout dépendante de baro-récepteurs carotidiens, sensibles à la distension des parois de l'artère. Il existe également des chémo-récepteurs ainsi qu'un réflexe ischémique central mis en cause essentiellement en cas d'hypoxie majeure.
Le baroréflexe permet un ajustement instantané de la pression artérielle par exemple aux changements de position (passage du clinostatisme à l'orthostatisme).
Ces mécanismes réflexes sont très efficaces mais très vite épuisables.

2- La régulation à moyen terme

La régulation hormonale vient en second temps. C'est le système rénine angiotensine, les catécholamines et l'ADH qui prennent le relai en agissant sur les vaisseaux.
Des mécanismes hormonaux faisant intervenir l'aldostérone et le facteur natriurétique atrial agissent dans le même temps sur la volémie.

3- La régulation à long terme

La régulation à long terme est régie par le rein. C'est la natriurèse de pression qui réajuste le volume plasmatique à l'état de vasoconstriction.

E- Eléments de physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle

Le diagnostic d'hypertension artérielle essentielle devrait être un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminé les causes secondaires. Parce que l'HTA essentielle est très largement majoritaire et extrêmement fréquente, les recherches d'HTA secondaire ne se feront que dans des situations particulières.
Les mécanismes qui en sont à l'origine sont complexes.
L'hypertension semble résulter à la fois d'une prédisposition génétique et d'un environnement particulier.
Le rôle du rein est indiscutable dans sa survenue.

1- Rôle central du rein et natriurèse de pression

Chez les sujets sains, une augmentation de PA se traduit par une augmentation de l'excrétion d'eau et de sel par le rein permettant un retour à une PA normale. C'est le phénomène pression-natriurèse.
La régulation du volume circulant et de la balance sodée par le rein est le mécanisme qui permet le contrôle à long terme de la pression artérielle. C'est le seul mécanisme à avoir « un gain infini », selon Guyton (28).
Un petit changement dans la pression de perfusion rénale (traduisant une augmentation de la PA) se traduit par une grande augmentation de l'excrétion d'eau et de sodium, stabilisant ainsi la PA. L'élévation de la pression de perfusion entraine une diminution de la réabsorption de sodium au niveau du tubule proximal et peut être aussi au niveau de l'anse de Henlé.

Chez l'hypertendu essentiel, la courbe pression-natriurèse est décalée vers la droite, de sorte que le niveau de pression artérielle que le rein tend à maintenir et qui correspond à l'équilibre entrées-sorties de sodium, est augmenté.
Cette réinitialisation de la courbe pression volume empêche le retour à une PA normale.

Le déplacement de la courbe peut être du à différents facteurs neuro-humoraux (augmentation de l'activité sympathique rénale, des catécholamines, de l'ADH, de l'angiotensine II ou des minéralocorticoïdes ou à une anomalie fonctionnelle rénale

intrinsèque pouvant faire intervenir un défaut de libération de NO), dont l'HTA constituerait un mécanisme compensateur.

Le concept de sensibilité au sel traduit le fait que certains sujets voient leur tension artérielle augmenter en cas d'apport sodé accru.
Normalement, les modifications de la charge sodée dans une assez large plage n'entrainent pas de variation de pression artérielle, témoignant du bon fonctionnement de la natriurèse de pression.

2- Génétique

Le caractère familial de l'hypertension est connu depuis très longtemps et des études réalisées dans les familles d'hypertendus confirment qu'il existe une prédisposition génétique. On estime entre 20% et 50% la part attribuable à la génétique dans la variabilité de la pression artérielle au sein d'une population.
Plusieurs gènes candidats ont été investigués mais aucun gène majeur n'a pu être mis en évidence.
Il semble que la part génétique de l'hypertension résulte de l'interaction d'une multitude de gènes de prédisposition dont aucun n'exerce une influence prédominante.

3- Facteurs endogènes

a) Système rénine angiotensine aldostérone

Le système rénine angiotensine aldostérone est un participant majeur de l'homéostasie hydro sodée. Il s'agit d'une véritable cascade enzymatique.
La rénine est sécrétée par les cellules de l'appareil juxta glomérulaire du rein en réponse à une baisse de débit de perfusion rénale par les barorécepteurs.
Elle convertit alors l'angiotensinogène plasmatique, sécrété par les hépatocytes, en angiotensine I qui est elle même convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion présente dans l'endothélium.

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur et stimule la production d'aldostérone par la zone glomérulée de la glande surrénale, stimulant alors la réabsorption de sodium au niveau du tubule contourné distal.

Connaissant les effets d'une augmentation de pression de perfusion au niveau des cellules juxta-glomérulaires, il est étonnant de constater chez la majorité des hypertendus essentiels un taux de rénine normal, alors qu'un taux bas serait attendu.
Ce taux inapproprié pourrait résulter de plusieurs mécanismes hypothétiques et encore mal expliqués : l'existence d'une hétérogénéité néphronique incluant une population de néphrons ischémiques qui serait responsable d'une production excessive de rénine, une stimulation sympathique anormale, ou encore une anomalie de modulation du système rénine angiotensine.
On peut ainsi individualiser deux catégories d'hypertendus essentiels. Les sujets hypertendus à rénine basse et les sujets hypertendus à rénine anormalement normale ou haute.
La vasoconstriction par le biais de l'angiotensine II serait la principale responsable de l'hypertension chez les sujets à rénine haute tandis que l'expansion du volume circulant serait préférentiellement impliquée chez les sujets à rénine basse (29).

b) Système nerveux sympathique

Une des hypothèses serait celle d'un dysfonctionnement des barorécepteurs, du à la rigidité des grosses artères artério-sclérotiques sur lesquelles ils sont situés.
Les barorécepteurs artériels répondent normalement à une augmentation de la pression artérielle par une activation parasympathique et une inhibition sympathique, de manière à ce que la fréquence cardiaque se ralentisse et que les résistances périphériques diminuent, amortissant l'augmentation de PA.
A l'inverse, l'activité des barorécepteurs diminue lorsque la PA chute, induisant une augmentation réflexe de la FC et des résistances vasculaires.
Un blocage ou une insensibilité des barorécepteurs pourrait induire une HTA.
Quel que soit le rôle spécifique du système nerveux sympathique dans la pathogénie de l'HTA, il joue un rôle important dans la variabilité de la pression artérielle et est corrélé à l'atteinte des organes cibles.

c) Facteurs endothéliaux

L'endothélium semble être impliqué dans le développement de l'hypertension.
Des dysfonctions endothéliales conduisent à une altération de la vasodilatation qui se traduit par une réduction de la «dilatation liée au flux » (FMD), représentant une diminution de la disponibilité du NO (30).
La dilatation liée au flux est directement corrélée au risque cardiovasculaire et à l'hypertension, probablement par le biais d'un déficit en composants vasodilatateurs au profit de composants vasoconstricteurs.

4- Facteurs environnementaux

a) facteurs nutritionnels

Il a été montré qu'un régime riche en potassium abaisse la pression artérielle de manière plus indiscutable que la restriction sodée.

b) environnement social

- niveau de vie

Une association inverse entre pression artérielle et niveau socio culturel a été mise en évidence, confirmée en France dans l'étude Mona Lisa.

- stress

Le stress de la vie a probablement un rôle dans le développement de l'hypertension mais n'est pas a lui seul responsable de son développement.
Cependant plusieurs études ont montré une incidence plus marquée de l'hypertension chez des sujets vivants dans des conditions difficiles et exposées de manière répétée à des stress psychologiques (chômage, travail stressant, niveau sonore élevé) par rapport aux personnes non stressées.

- sédentarité

La pratique d'une activité physique modérée mais régulière est associée à un niveau de pression artérielle plus bas et à un risque cardiovasculaire diminué. L'exercice physique est unanimement recommandé pour prévenir l'apparition de l'hypertension et contribue à son traitement.

F- Principales causes d'hypertension artérielle secondaire

Les hypertensions artérielles secondaires concernent environ 10 à 15% des hypertensions. Il s'agit le plus souvent d'hypertensions sévères et la plupart du temps curables, c'est pour cela que leur diagnostic est essentiel.
La recherche d'une cause secondaire peut être motivée par l'existence d'une symptomatologie évocatrice ou par une HTA sévère ou résistante à une thérapeutique bien conduite.

Les néphropathies représentent la cause la plus fréquente d'HTA secondaire.
L'HTA réno-vasculaire, caractérisée par une diminution d'au moins 50% du diamètre luminal d'une artère rénale concerne 0,5 à 3% des hypertendus.

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP), correspond à une sécrétion autonome d'aldostérone non dépendante de la rénine et représente 5 à 10% des hypertensions artérielles secondaires. Les adénomes représentent 30% des HAP et 70% sont liés à une hyperplasie bilatérale des surrénales.

D'autres causes rares d'HTA secondaires peuvent être citées, tels que le syndrome de Cushing, le phéochromocytome ou le réninome, qui restent exceptionnels.

Une HTA peut aussi être induite par des substances exogènes comme une consommation excessive d'alcool ou la consommation d'aliments très salés. De même, la réglisse consommée en grande quantité (pastis sans alcool, bâtons de réglisse) peut

occasionner l'apparition d'une hypertension pouvant ressembler à un hyperaldostéronisme primaire.
On peut aussi citer les drogues telles que la cocaïne et les amphétamines qui peuvent induire des poussées hypertensives très sévères.

Des médicaments tels que les corticoïdes ou les anti inflammatoires non stéroïdiens sont pourvoyeurs d'HTA ainsi que les décongestionnants nasaux contenant de l'éphédrine ou de la pseudo-éphédrine.
L'hypertension sous contraceptif oestroprogestatifs est habituellement modérée et asymptomatique.

III- L'impact de la vitamine D sur l'hypertension artérielle et le SRAA

A- Vitamine D et HTA

1- Contexte

Ces dernières années de nombreuses études observationnelles et épidémiologiques ont montré une association entre l'hypovitaminose D et la mortalité toutes causes confondues, et en particulier la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires.

Plusieurs études ont suggéré qu'un taux de vitamine D insuffisant pouvait être impliqué dans le développement d'une hypertension.

En 1981, une étude menée par Scragg rapportait une variation saisonnière de la mortalité cardiovasculaire, faisant suspecter un effet protecteur des rayonnements UVB sur le risque cardiovasculaire (31).

Plusieurs études ont montré que les pays les plus éloignés de l'Equateur et situés en altitude ont une prévalence de pathologies cardiaques et d'hypertension artérielle plus importante que ceux qui bénéficie d'un ensoleillement plus important (32).

De la même manière plusieurs études ont trouvé une incidence d'événements cardiovasculaires plus importante durant les mois hivernaux (33).

2- Données de la littérature

a) Etudes observationnelles positives

Burgaz et al. (2011) ont mené une étude transversale chez 833 hommes âgés (moyenne d'âge de 71 ans) pour déterminer l'association entre la concentration plasmatique en vitamine D et la prévalence de l'hypertension. Les résultats on montré une prévalence d'HTA trois fois supérieure chez les hommes avec un taux bas de vitamine D sérique (< 15ng/ml) comparés à ceux ayant un taux > 15 ng/ml.

Forman et al. (2008) ont étudié de manière prospective l'association entre concentration sérique en vitamine D et risque d'hypertension artérielle incidente chez 1484 femmes âgées de 32 à 52 ans, non hypertendues. Les résultats rapportaient un risque accru d'hypertension artérielle chez les femmes les plus carencées (34).

Une méta-analyse menée par Burgaz et al. (2011) s'est attachée à évaluer de manière prospective l'association entre le statut vitaminique D et le risque d'HTA à partir de données d'études observationnelles (35).
Les résultats ont montré une association inverse significative entre le statut vitaminique D et le risque d'hypertension.

Kunutsor et al. ont mené en 2013 une importante méta-analyse incluant 283 537 participants issus de 11 études prospectives (36).

Les résultats montraient une association inverse significative entre le taux circulant de vitamine D et le risque d'HTA incidente dans un échantillon de sujets en bonne santé apparente.

b) Etudes observationnelles négatives

Snidjer et al. (2007) ont mené une étude chez 1205 participants de plus de 65 ans afin d'évaluer l'association entre vitamine D, PTH et PA dans une population de sujets âgés. Les résultats n'ont pas montré d'association entre taux sérique de vitamine D et hypertension artérielle, par contre la concentration de PTH sérique était significativement et inversement corrélée à la pression artérielle (37).

Jorde et al. (2010) ont conduit une étude prospective transversale et longitudinale en vue d'étudier la prévalence et l'incidence de l'hypertension chez des sujets en bonne santé non hypertendus en fonction du taux sérique de vitamine D. Des prélèvements sanguins et des mesures tensionnelles avaient été effectués en 1994 chez 4125 sujets (moyenne d'âge de 56 ans) et renouvelés chez 2385 d'entre eux 14 ans plus tard. Les résultats objectivaient une association transversale inverse entre vitamine D et hypertension mais le statut vitaminique D n'impactait pas sur l'incidence de l'hypertension (38).

Margolis et al. (2011) ont étudié de manière prospective l'association entre taux sérique de vitamine D, pression artérielle et incidence de l'HTA chez 4863 femmes ménopausées. A l'issue de 7 ans de suivi il n'y avait pas de différence significative de pression artérielle en fonction du taux de vitamine D (39).

L'ensemble de ces études semble indiquer que le statut carencé en vitamine D expose à un sur-risque de développer une HTA.

c) Etudes interventionnelles

Les études interventionnelles randomisées sont quasiment toutes négatives à l'heure actuelle quelles que soient les populations étudiées, les doses de vitamine D employées, les fréquences d'administration et les durées de traitement.

Larsen et al. (2012) ont mené une étude randomisée en double aveugle chez 112 patients hypertendus danois (moyenne d'âge 61 ans) en vue d'étudier les effets de la supplémentation vitaminique D sur la PA pendant l'hiver. Les résultats n'ont pas montré d'effet positif d'une supplémentation quotidienne par 3000 UI de vitamine D sur la PA (40).

Witham et al. (2013) ont mené une étude randomisée sur 159 participants (moyenne d'âge 77 ans) présentant une HTA systolique isolée. Les résultats n'ont pas montré d'amélioration significative de la PAS chez les sujets ayant reçu une dose de 100 000 UI de vitamine D tous les 3 mois pendant un an (41).

Witham et al. (2014) ont voulu tester dans une étude randomisée les effets d'une supplémentation en vitamine D intermittente et à haute dose sur la PA chez 68 patients présentant une HTA résistante. Le groupe supplémenté a reçu une dose de 100 000 UI de vitamine D tous les deux mois pendant 6 mois. Les résultats n'ont pas montré de réduction significative de la PA dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo (42).

Scragg et al. (2014) ont mené une étude randomisée chez des sujets normotendus en bonne santé (moyenne d'âge 47 ans) afin d'étudier les effets d'une supplémentation prolongée en vitamine D (18 mois) et à forte dose (200 000 UI au début de l'étude suivi de 100 000 UI par mois pendant 18 mois) sur la PA. Aucun effet positif sur la PA n'a été constaté dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo (43).

The Daylight Trial (2014) est la plus grande étude randomisée menée jusqu'à maintenant. Les auteurs ont investigué les effets d'une supplémentation vitaminique quotidienne à haute dose (4000 UI/jour) ou à basse dose (400 UI/jour) durant six mois

sur la PA chez 534 sujets âgés de 18 à 50 ans pré-hypertendus ou hypertendus stade I. Le traitement par vitamine D n'a pas montré de réduction tensionnelle significative (44).

Une étude randomisée menée par Pilz et al. en 2015 a étudié chez 200 patients hypertendus et insuffisants en vitamine D les effets sur la PA d'une supplémentation quotidienne par 2800 UI de vitamine D pendant 8 semaines. Les résultats n'ont pas montré d'effet significatif de la supplémentation vitaminique D sur la PA (45).

Très récemment, une méta-analyse a été menée par Beveridge et al. (2015) incluant 4541 participants issus de 46 études. Les résultats n'ont pas montré d'effet de la supplémentation vitaminique sur la PA.

Seules deux études interventionnelles ont montré des résultats positifs de la supplémentation vitaminique D sur la PA.

Sugden et al. (2008) ont mené une étude randomisée incluant 87 participants insuffisants en vitamine D (25(OH)D < 20 ng/ml). Les résultats ont montré une réduction significative de la PAS de 14 mmHg après une supplémentation par une dose unique de 100 000 UI de vitamine D2.

Une méta-analyse a été menée par Witham et al. (2009) incluant 716 participants issus de 4 études. Les résultats montraient une baisse modeste mais significative de la PA dans les études où la PA est élevée initialement (46).

L'ensemble des études interventionnelles semble indiquer que la supplémentation vitaminique D n'entraine pas de baisse significative de la PA.

B- L'hypothèse privilégiée : la vitamine D est un régulateur négatif du système rénine angiotensine

1- Chez l'animal

Il semblerait qu'un des mécanismes d'action sur la pression artérielle soit le rôle de la vitamine D sur la régulation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).

L'implication de la vitamine D dans la genèse des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension artérielle a été confortée par des études expérimentales et observationnelles chez des souris privées du gène du récepteur à la vitamine D. L'étude la plus importante a été menée par Li et al. en 2002 (47).

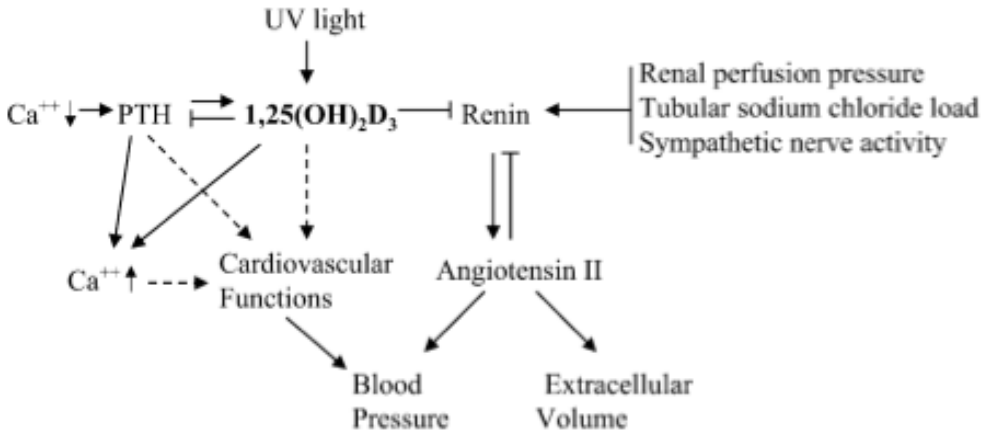
Ces souris, en plus de souffrir de troubles de la minéralisation osseuse et de problèmes musculaires, présentaient une hypertension artérielle et mourraient d'accident cardiaque.

L'étude montrait une augmentation de la production de rénine et d'angiotensine II à l'origine de l'hypertension et de l'hypertrophie cardiaque et ces troubles persistaient malgré la normalisation de l'homéostasie calcique.
Il a donc été conclu que la vitamine D était un potentiel régulateur négatif de la synthèse de la rénine (figure n° 2).
Des études similaires menées sur des souris avec une inactivation du gène de la 1-a-hydroxylase ont abouti au même résultat (48).

La carence en vitamine D, en causant un excès de stimulation du système rénine angiotensine et donc un excès d'angiotensine II, augmenterait la rigidité artérielle et le tonus vasculaire conduisant à l'hypertension et à l'hypertrophie cardiaque.

Chez la souris, il a été démontré que la vitamine D régulait de manière négative le SRAA.

<u>Figure n° 2</u>: Régulation négative de la vitamine D sur la synthèse de la rénine et ses effets sur le système cardiovasculaire. Adapté de « Vitamin D : a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure ».



2- Chez l'homme

Si les études expérimentales menées chez l'animal ont démontré que la vitamine D régulait négativement le SRAA, les études menées chez l'homme sont limitées et les résultats sont mitigés.

a) Etudes observationnelles positives

Resnick et al. (1986) ont été les premiers à retrouver une corrélation inverse entre ARP et 1,25(OH)2D chez 61 sujets hypertendus et normotendus (49). Les auteurs rapportaient un taux de 1,25(OH)2D plus haut dans le groupe des hypertendus à rénine basse comparés aux hypertendus à rénine haute et aux sujets normotendus.

Quelques années plus tard Burgess et al. (1990) retrouvaient une association similaire chez 10 sujets hypertendus ayant suivi un régime spécifique avec alternance de phases de régime hyposodé et de phases de régime riche en sel (50). Les auteurs trouvaient lors du passage du régime hyposodé au régime hypersodé une augmentation de

l'excrétion urinaire de calcium, une augmentation de la 1,25(OH)2D et une diminution de l'ARP. Les changements entre 1,25(OH)2D et ARP étaient inversement corrélés.

Une étude prospective a été menée par Tomaschitz et al. (2010) dans le but d'évaluer l'association entre 25(OH)D, 1,25(OH)2D et le SRAA dans une large cohorte de 3296 sujets candidats à une coronarographie. Les résultats montraient une association indépendante entre l'ARP, la 1,25(OH)2D et la 25(OH)D. Par contre il n'existait pas d'association entre aldostérone, 1,25(OH)2D et 25(OH)D. Les patients prenant un traitement pouvant interférer avec le SRAA n'avaient cependant pas été exclus de l'étude (51).

b) Etudes observationnelles négatives

A l'inverse, plusieurs études observationnelles menées chez des sujets normotendus ou hypertendus n'ont pas mis en évidence de relation entre vitamine D et SRAA.

Lind et al. (1989) ont mené en une étude observationnelle chez 39 sujets hypertendus essentiels sans mettre en évidence d'association entre 1,25(OH)2D et composants du SRAA (52).

De la même manière Forman et al. (2010) ont investigué la relation entre 25(OH)D et SRAA chez 184 individus normotendus. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative de l'ARP selon le statut vitaminique D des participants (53).

c) Etudes interventionnelles

Jespersen et al. (1998) ont mené une étude randomisée chez 17 sujets normotendus et hypertendus. Les participants ont reçu un bolus de 25(OH)D (0,02 µg/kg). Les résultats ne montraient pas de modification des composants du SRAA 120 minutes après l'injection (54).

Sugden et al (2008) ont inclus dans une étude randomisée 87 patients diabétiques de type 2 ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 20 ng/ml. Les patients ont reçu une dose

unique de 100 000 UI de vitamine D2 ou un placebo. A l'issue de la supplémentation, aucune différence significative n'a été retrouvée pour les taux d'ARP et d'aldostérone entre le groupe supplémenté et le groupe placebo (55).

Sugden et al. (2009) ont inclus dans une étude randomisée 88 femmes nullipares et 90 femmes allaitantes en bonne santé.
Après 2 mois de supplémentation par vitamine D il n'y avait pas de corrélation entre taux de vitamine D initial et ARP et pas de changement significatif de l'ARP (56).

Deux études interventionnelles récentes ont été menées chez les sujets hypertendus essentiels.

La première a été menée en 2013 par Bernini et al. chez 10 sujets hypertendus essentiels et 10 patients normotendus dans le but d'évaluer les effets d'une supplémentation en vitamine D sur le SRAA. Aucune association n'a été retrouvée entre taux sérique de vitamine D et composants du SRAA dans les deux groupes de sujets.
La supplémentation vitaminique n'a pas non plus entrainé de modifications des paramètres du SRAA ni chez les sujets hypertendus essentiels ni chez les sujets normotendus (57).

La seconde a été menée en 2014 par Carrara et al. afin d'évaluer les effets d'une supplémentation hebdomadaire par cholécalciférol pendant 8 semaines chez 13 patients hypertendus essentiels. Les résultats ont montré une réduction significative du taux de rénine plasmatique et d'aldostérone après traitement mais l'ARP n'avait baissé que de manière non significative (58).

Grübler et al. ont réalisé une analyse post hoc parue le mois dernier, à partir d'une précédente étude, dans le but de déterminer si une supplémentation orale en vitamine D durant 8 semaines abaissait le taux d'aldostérone plasmatique chez 188 hypertendus présentant une insuffisance en vitamine D. Les résultats montrent une légère réduction de l'aldostérone plasmatique par la supplémentation vitaminique D mais pas d'effet sur l'activité rénine plasmatique (59).

Chez l'homme, les effets de la vitamine D sur le SRAA ne sont pas démontrés.

C- D'autres mécanismes d'action potentiels

Il a été suggéré que le déficit en vitamine D pouvait potentiellement affecter le système cardiovasculaire et la pression artérielle par des mécanismes autres que l'activation du SRAA, tels que l'amélioration de la fonction endothéliale, la baisse de la sensibilité à l'insuline et l'augmentation de la parathormone (Figure n°4).

1- Les effets de la vitamine D sur la fonction vasculaire et endothéliale.

Il est probable que la vitamine D soit un important agent vasoactif.
Les cellules endothéliales et les cardiomyocytes expriment la 1-α-hydroxylase et le VDR, et la vitamine D active peut moduler la croissance de ces deux types de cellules.
Par ailleurs la vitamine D participe à la régulation de l'expression de nombreuses protéines aux actions vasculaires comme le vascular endothelial growth factor, et induit la suppression de multiples cytokines inflammatoires .

2- Sensibilité à l'insuline

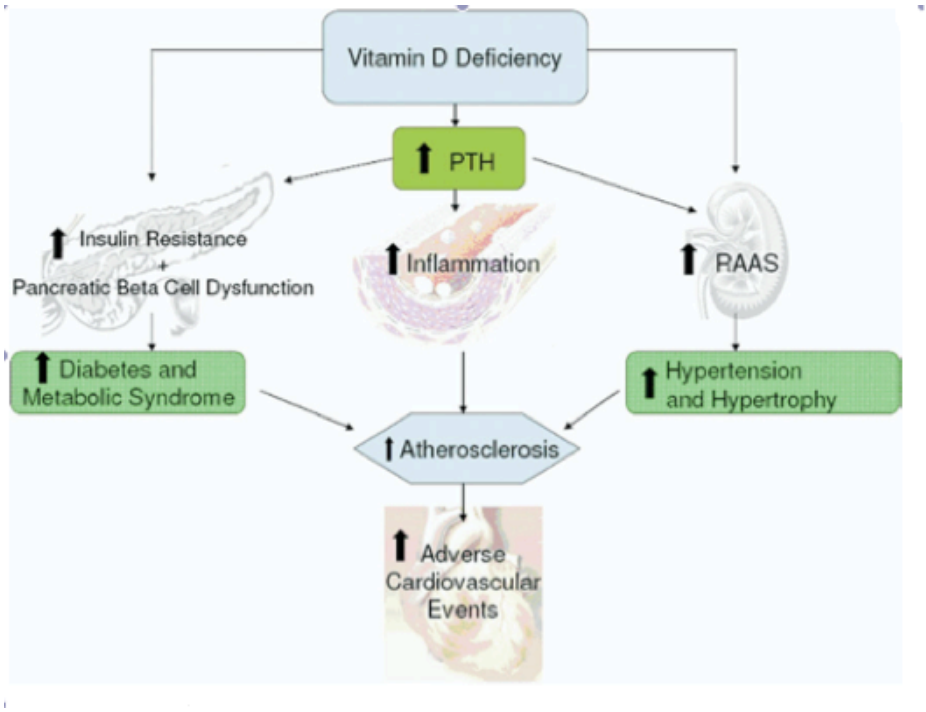
La vitamine D est essentielle à la sécrétion normale d'insuline et son déficit est associé à une résistance à l'insuline. Ce mécanisme pourrait être impliqué dans la physiopathologie de l'hypertension.

3- Augmentation de la parathormone

Plusieurs études ont montré une association entre élévation du taux de parathormone et hausse de la pression artérielle.

La baisse de la vitamine D sérique se traduit par une diminution de l'absorption calcique intestinale, conduisant à une baisse de la calcémie. L'augmentation de la PTH qui en résulte corrige rapidement le taux de calcium par la mobilisation du calcium du squelette, augmentant la réabsorption calcique au niveau du tubule rénal et augmentant la production de 1,25(OH) 2D.
Cette hausse de la parathormone sérique induite par un déficit en vitamine D pourrait être une cause d'augmentation de la PA (37).

<u>Figure n°3</u> : Mécanismes d'action potentiels de la vitamine D sur le système cardiovasculaire. Tiré de « Vitamin D deficiency an important, common and easily treatable cardiovascular risk factor ».



4- Variants génétiques

Les résultats récents d'une large étude mendélienne suggèrent que des allèles liés à un taux de vitamine D haut sont associés à une PAS et PAD légèrement plus basses ainsi qu'à un risque plus faible d'hypertension (60).

D- Les limites

Bien que de nombreuses études transversales suggèrent une association forte entre vitamine D et pression artérielle supportée par plusieurs mécanismes biologiques pathogéniques potentiels, la causalité n'est pas démontrée et les pathologies cardiovasculaires s'accompagnent souvent d'une limitation à l'exposition solaire. Parallèlement, les liens entre vitamine D et SRAA chez l'homme sont imparfaitement élucidés et les études interventionnelles sont pour le moment essentiellement négatives.

Deuxième partie : l'étude

I- Introduction et objectifs

La vitamine D est comme nous l'avons vu un sujet très actuel qui passionne scientifiques, grand public, médias et médecins, comme en témoigne le nombre d'articles publiés et de dosages prescrits ces dernières années, la plupart par des médecins généralistes.

En tant que remplaçante en médecine générale, je me suis trouvée confrontée quasi quotidiennement à des patients demandeurs d'un dosage vitaminique D ou d'une supplémentation.
J'ai été très surprise de l'intérêt porté par les patients à leur taux de vitamine D, de l'insistance de la demande du dépistage d'une carence (dans un contexte de fatigue chronique par exemple), d'un suivi biologique, du contrôle d'un ancien taux trop bas.

Pourtant en dehors des patients à risque d'ostéoporose et des patients chuteurs chroniques, le dosage n'est pas justifié.
Mais pour l'avoir vécu, il est parfois difficile face à des requêtes récurrentes de ne pas céder à la demande du patient.
Mais quel but justifierait un dosage de la vitamine D? Dépister un facteur de risque de cancer ou cardiovasculaire? Investiguer une asthénie? Ou bien encore tout simplement rechercher une carence?

De nombreuses études récentes tendent en effet à faire penser que la carence en vitamine D peut prédisposer à un grand nombre de maladies potentiellement graves.

En étudiant le statut vitaminique D dans la population hypertendue, nous sommes à la croisée des chemins entre deux pathologies (ou plutôt facteurs de risques) très

fréquentes et aux lourdes conséquences en terme de santé publique d'économie de la santé.

L'intérêt de découvrir une hypertension artérielle induite par une carence en vitamine D permettrait d'envisager des débouchés thérapeutiques alléchants : une stratégie de prévention simple et un traitement facile et peu coûteux.

Pour tenter d'avoir une vision plus éclairée de la situation, nous nous sommes intéressés au statut vitaminique D d'un échantillon de la population hypertendue bordelaise et avons cherché à savoir si la carence en vitamine D était associée à une activation du système rénine angiotensine aldostérone et au niveau de pression artérielle chez les sujets hypertendus.

Les objectifs secondaires étaient d'estimer la prévalence de l'hypovitaminose D dans notre échantillon et de réfléchir à la signification de ces taux en reconsidérant les seuils et les critères ayant servi à les définir.

II- Matériel et méthode

A- Population étudiée

Cette étude s'est déroulée de manière prospective sur deux ans, au sein de l'hôpital de jour du service d'hypertension artérielle de l'hôpital Saint André de Bordeaux, centre expert d'HTA reconnu par la Société Française d'HTA (SFHTA) et l'European Society of Hypertension (ESH).
Ont été inclus tous les patients adressés pour bilan d'hypertension artérielle, c'est à dire avec suspicion d'HTA secondaire (HTA du sujet jeune, HTA avec hypokaliémie, HTA compliquée, HTA résistante).
L'HTA était confirmée avant l'hôpital de jour par des automesures tensionnelles ou la réalisation d'un holter tensionnel suivant les recommandations de la SFHTA (61).

De plus, le jour de leur hospitalisation, la mesure de la pression artérielle était effectuée par une infirmière dédiée. Trois prises tensionnelles étaient réalisées après 5 minutes de repos et la moyenne de ces trois mesures était retenue.
Afin de permettre les dosages hormonaux et en particulier l'étude de l'axe rénine angiotensine aldostérone, les patients étaient démaquillés. C'est à dire que tous les traitements interagissant avec ce système hormonal ont été retirés (IEC, ARA 2, bêtabloqueurs et antiadostérone) au moins quinze jours avant les dosages.

Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients dont l'hypertension n'était pas confirmée, les patients accueillis en hôpital de jour pour bilan de malaise, pour bilan post chirurgical après ablation d'adénome de Conn ou pour bilan d'hypokaliémie qui n'avaient pas d'hypertension artérielle associée.
Les patients ayant bénéficié d'une supplémentation vitaminique D dans les trois mois précédant l'hospitalisation ont aussi été exclus de l'étude.

B- Méthodologie

Les facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, dyslipidémie, statut tabagique) étaient recueillis lors de l'entretien initial, ainsi que la mesure de la taille et du poids de chaque patient.
L'atteinte d'organe(s) cible(s) était recueillie soit par interrogatoire (compte rendu de fond d'œil, antécédent neurovasculaire) soit évaluée au cours de l'hôpital de jour par réalisation d'une échographie cardiaque et par la mesure du débit de filtration glomérulaire et l'évaluation sur échantillon urinaire de la protéinurie.

Mesures

Les paramètres suivants ont été évalués dans des conditions basales:
Créatinine plasmatique, calcium, sodium, potassium, glycémie, LDL cholestérol, HDL cholestérol et triglycérides, 25(OH)D, PTH.

Pour les composants du SRAA (activité rénine plasmatique et aldostéronémie) les échantillons de sang étaient obtenus dans des conditions particulières, prélevés le matin entre 8h et 9h après au minimum 30 minutes de position déclive, le patient étant en position allongée lors du recueil.

Techniques de mesure

Les concentrations sériques de créatinine, calcium, sodium, potassium, glycémie triglycérides, HDL et LDL cholestérol, ont été analysées par des méthodes standard.

Des techniques spécifiques de dosage ont été utilisées pour mesurer la vitamine D, la parathormone, l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie.

Les dosages de la vitamine D et de l'aldostérone ont été réalisés par une méthode de dosage immunologique par chimioluminescence (CLIA), avec la trousse de dosage liaison XL Diasorin®.
La parathormone a été mesurée par une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules électromagnétiques à l'aide des systèmes d'immunoanalyse Access.
Le dosage de l'activité rénine plasmatique a été réalisé par technique manuelle de radioimmunoessai à l'aide d'une trousse Cisbio international RIA®.

C- Analyses statistiques

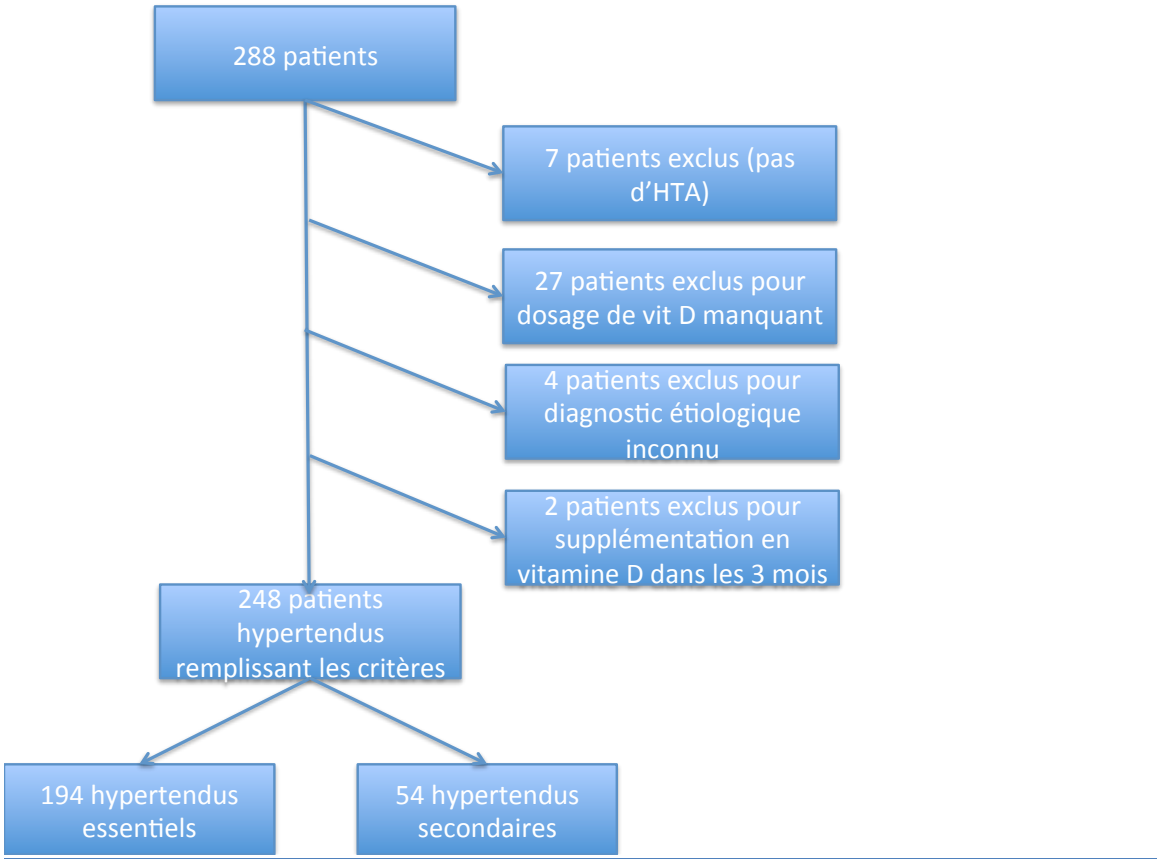
L'échantillon a été analysé de manière globale et selon l'étiologie de l'HTA (essentielle et secondaire) par des méthodes de statistiques descriptives avec tests statistiques pour échantillons indépendants soit test de Student pour les variables quantitatives et test de Chi-2 et Anova pour les variables qualitatives. La vitamine D a été analysée comme une variable quantitative. Les variables associées ont été déterminées par des méthodes de régression linéaire multivariée. Nous avons utilisé des méthodes pas à pas descendantes manuelles. Les variables significatives au seuil de $p < 0.2$ étaient

initialement retenues. Des interactions entre les principales variables (niveau de PA, saison, PTH) ont été recherchées systématiquement.
Par la suite, le statut vitaminique a été étudié comme une variable qualitative (normale, insuffisance ou carence) par des méthodes de régression logistique là encore pas-à-pas descendantes. Des interactions ont également été recherchées et la log-linéarité vérifiée pour les variables quantitatives.
Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS 9.4®. La significativité statistique a été retenue pour $p<0.05$.

III- Résultats

288 patients hypertendus âgés de 15 à 85 ans ont été admis en hôpital de jour sur la période de l'étude. Sept patients ont été hospitalisé pour un bilan autre qu'un bilan d'hypertension et ont été exclus (4 patients dans le cadre d'un bilan post chirurgical d'adénome de Conn, 1 patient pour bilan de malaise isolé, 1 patient pour bilan d'hypokaliémie isolée, 1 patiente pour bilan d'HTA gravidique isolée). Deux patients ont été exclus pour avoir bénéficié d'une supplémentation par vitamine D dans les 3 mois précédent l'hospitalisation.
Au final, 248 patients remplissaient les critères.
Deux populations ont été distinguées par leur diagnostic étiologique.
194 patients présentaient une HTA essentielle (78%) et 54 patients une HTA secondaire (22%).

<u>Figure n°4:</u> Flowchart illustrant la constitution de l'échantillon étudié et les patients exclus conformément aux critères définis ci-dessus.



A- Caractéristiques de l'échantillon

Trois groupes ont été individualisés, analysés et comparés: l'échantillon initial total, le groupe des patients hypertendus essentiels et le groupe des patients hypertendus secondaires (Tableau n°1).

Tableau n°1 : Caractéristiques des trois groupes d'hypertendus : groupe initial HTA totale et les deux sous groupes HTA essentielle et HTA secondaire.

	Totale		**Essentielle**		**Secondaire**	
	n	Moyenne (SD) ou %	n	Moyenne (SD) ou %	n	Moyenne (SD) ou %
Age (ans)	247	46,8 (14,2)	194	46,3 (14,3)	54	49 (16,4)
Femmes (%)	247	48,2%	194	46,9 %	54	51,8%
Dyslipidémie (%)	247	44,5%	194	45,9%	54	38,9%
Diabète (%)	247	13%	194	12,4 %	54	14,8%
Tabac (%)	246	24,8%	193	25,9%	54	22,2 %
IMC (Kg/m²)	245	27,4 (5,2)	192	27,4 (5,2)	54	27,3 (5,5)
Ethnie noire (%)	247	10,9%				
PAS (mmHg)	244	151	191	150	53	156
PAD (mmHg)	244	93	191	91	53	103
FC (batt/min)	235	72	183	72	52	73
25(OH) D (ng/ml)	247	18,3 (9,4)	192	18,2 (9,4)	54	19,13 (8,7)
Glycémie (g/l)	243	1,4 (1,4)	190	1,39 (1,34)	54	1,54 (1,74)
LDL (g/l)	240	1,47 (0,5)	190	1,47 (0,52)	51	1,55 (0,7)
PTH (pg/ml)	234	50,5 (22,8)	188	47,5 (19,7)	47	61,9 (30,2)
ARP (ng/ml/h)	224	0,994 (1,06)	180	0,883 (0,8)	45	1,41 (1,71)
Aldostérone (pg/ml)	213	303,7 (124)	170	234,7 (124)	44	565 (580)
Saison de l'inclusion %	n par catégorie		n par catégorie		n par catégorie	
Hiver	47	19%	41	21,1%	6	11,1%
Printemps	89	35,9%	66	34%	23	42,6%
Eté	72	29%	56	28,9%	16	29,6%
Automne	40	16,1%	31	16%	9	16,7%

Pour les variables continues, les valeurs sont des moyennes (SD). Pour les variables discontinues, les valeurs sont des pourcentages.

Analyses descriptives des trois groupes :

1- Groupe initial HTA totale

La moyenne d'âge des participants était de 46,8 ans. 48% des sujets étaient des femmes et les sujets originaires d'Afrique Noire constituaient 11% de l'échantillon total.
24,8% des individus étaient fumeurs. Les concentrations plasmatiques de vitamine D variaient entre 4 et 72,2 ng/ml avec une moyenne de 18,3 ng/ml.
80% de l'échantillon présentait un déficit en vitamine D (insuffisance ou carence).
L'IMC moyen du groupe était de 27,4 kg/m² et la moyenne des PAS/PAD était de 151/93 mmHg avec une FC moyenne de 72/min.

2- Groupe HTA essentielle

L'âge moyen était de 46,3 ans, 48% des individus étaient des femmes.
Les concentrations de vitamine D s'étalaient entre 4,1 et 78,2 ng/ml avec une moyenne de 18,2 ng/ml.
L'IMC moyen du groupe était de 27,4 kg/m².
La moyenne des PAS/PAD était de 150/91 mmHg avec une FC moyenne de 72 battements par minute.

3- Groupe HTA secondaire

L'âge moyen du groupe était de 49 ans et 51,8% des sujets étaient des femmes. L'IMC moyen était de 27,3 kg/m².
Le taux de vitamine D moyen variait de 4,7 à 45 ng/ml et le taux moyen était de 19,1ng/ml.
La moyenne PAS/PAD était de 156/103 mmHg avec une FC moyenne de 73 battements par minute.

4- Comparaison des caractéristiques des groupes HTA essentielle et HTA secondaire

Le statut vitaminique D, la PAS, la PAD et la FC ne différaient pas significativement entre les deux groupes étiologiques d'hypertension artérielle.
Les taux moyens de parathormone et d'aldostérone étaient significativement plus élevés dans le groupe HTA secondaire (p <0,0001) ainsi que l'activité rénine plasmatique (p <0,0025).
Les sujets qui présentaient une HTA secondaire avaient davantage d'atteinte d'organes cibles par rapport aux sujets atteints d'HTA essentielle (p = 0,0143) (Tableau n°2).

Tableau n°2 : Atteinte des organes cibles (OC) en fonction de l'étiologie de l'hypertension artérielle.

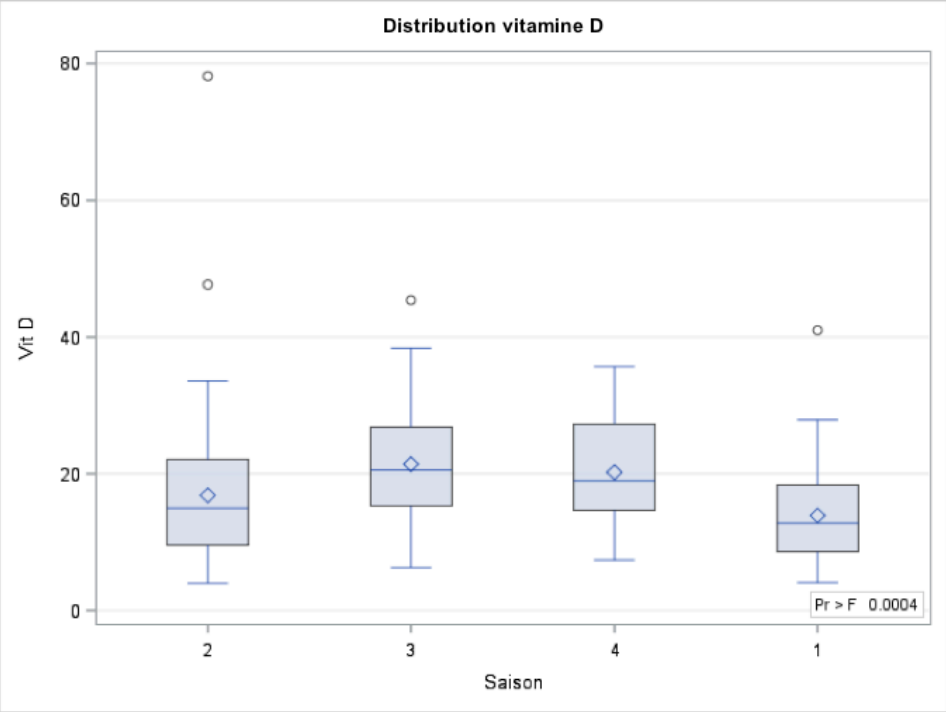
Atteinte OC	**HTA essentielle**	**HTA secondaire**	**total**	**p**
Oui/Non	63 / 127	26 /24	89/151	0,0143

B- Analyse des variables en fonction de la saison

1- Groupe HTA essentielle

a) Vitamine D

Figure n°5 : distribution de la vitamine D en fonction de la saison.



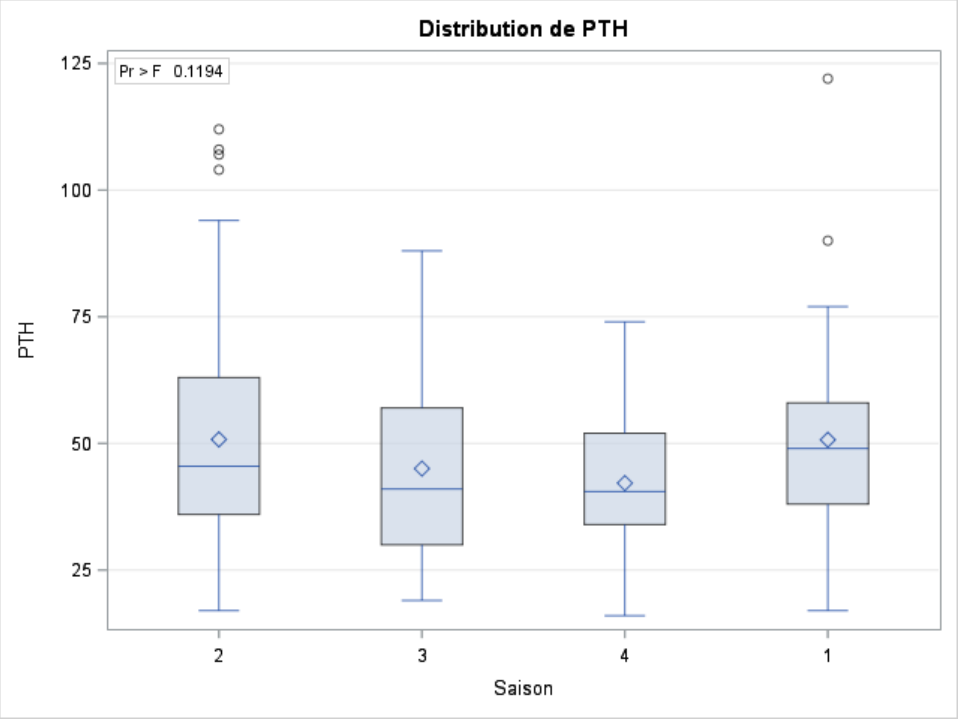
(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne).

Les taux de vitamine D moyens sont de 13,9 ng/ml en hiver, 16,9 ng/ml au printemps, 21,4 ng/ml en été et 20,2 ng/ml en automne et sont significativement différents en fonction de la saison ($p < 0,0004$).

Les échantillons prélevés en été avaient un taux de vitamine D significativement plus élevé que ceux prélevés en hiver.

b) Parathormone

<u>Figure n°6</u> : Distribution de la parathormone en fonction de la saison.



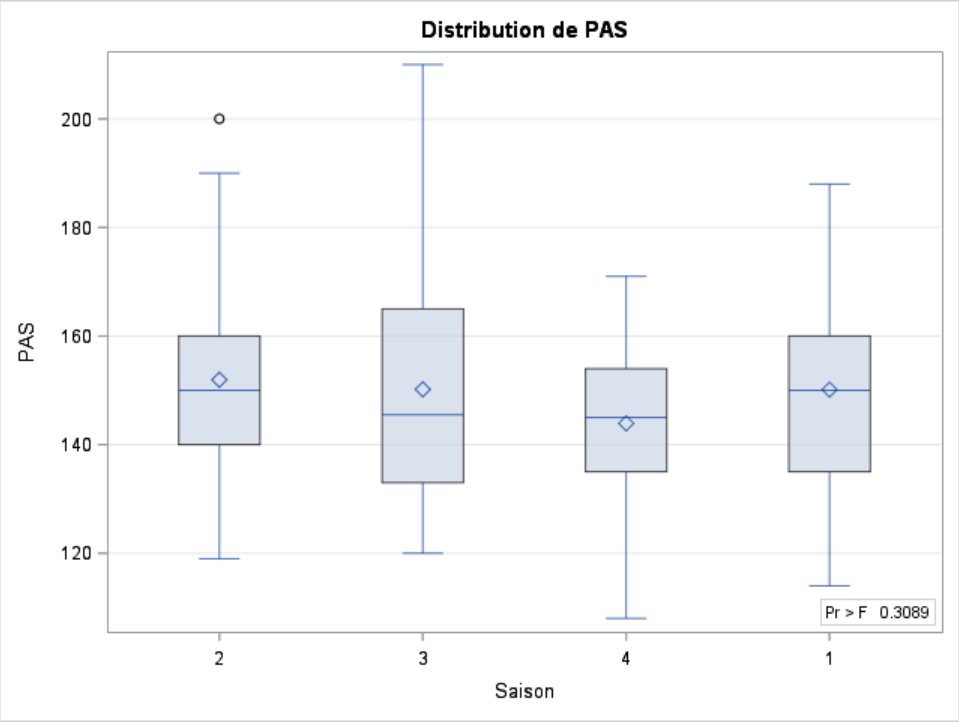
(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne).

Les concentrations sériques moyennes de PTH sont de 50,7 pg/ml en hiver, 50,8 pg/ml au printemps, 45 pg/ml en été et 42,2 pg/ml en automne.

Il n'existe pas de différence significative du taux de PTH en fonction de la saison.

c) Pression artérielle systolique

Figure n°7 : Distribution de la PAS en fonction de la saison.



(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne).

Les valeurs moyennes de PAS sont de 150,1 mmHg en hiver, 151,9 mmHg au printemps, 150,2 mmHg en été et 143,9 mmHg en automne.

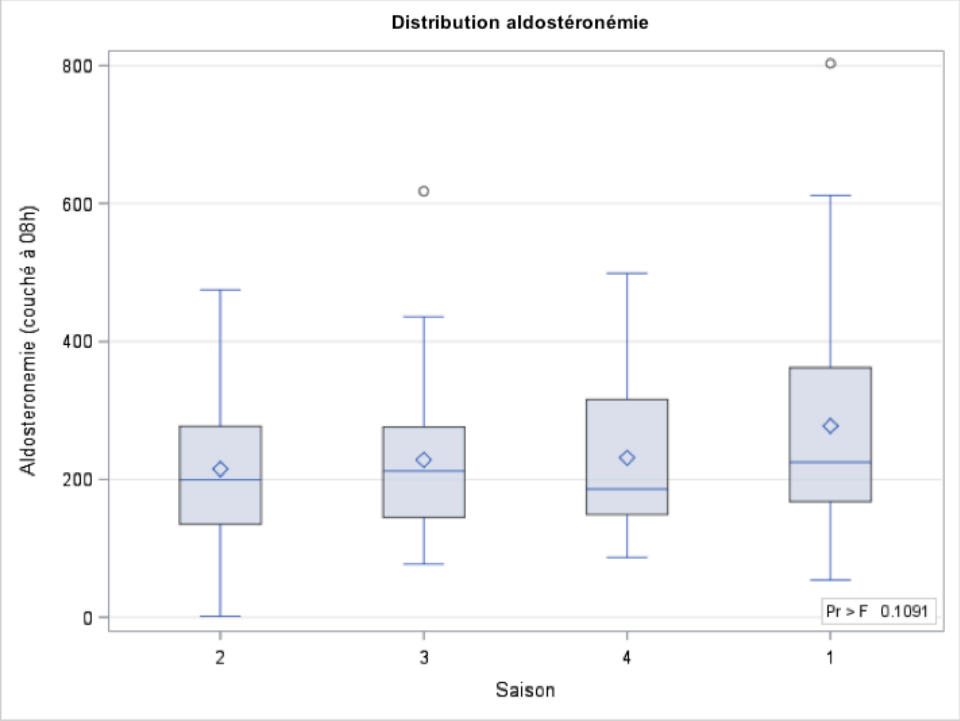
Il n'existe pas de différence significative de la PAS en fonction de la saison.

d) Pression artérielle diastolique et fréquence cardiaque

Aucune différence significative n'a été observée pour la PAD et la FC en fonction de la saison.

e) Aldostéronémie

<u>Figure n°8 :</u> Distribution de l'aldostéronémie couchée à 8h en fonction de la saison.



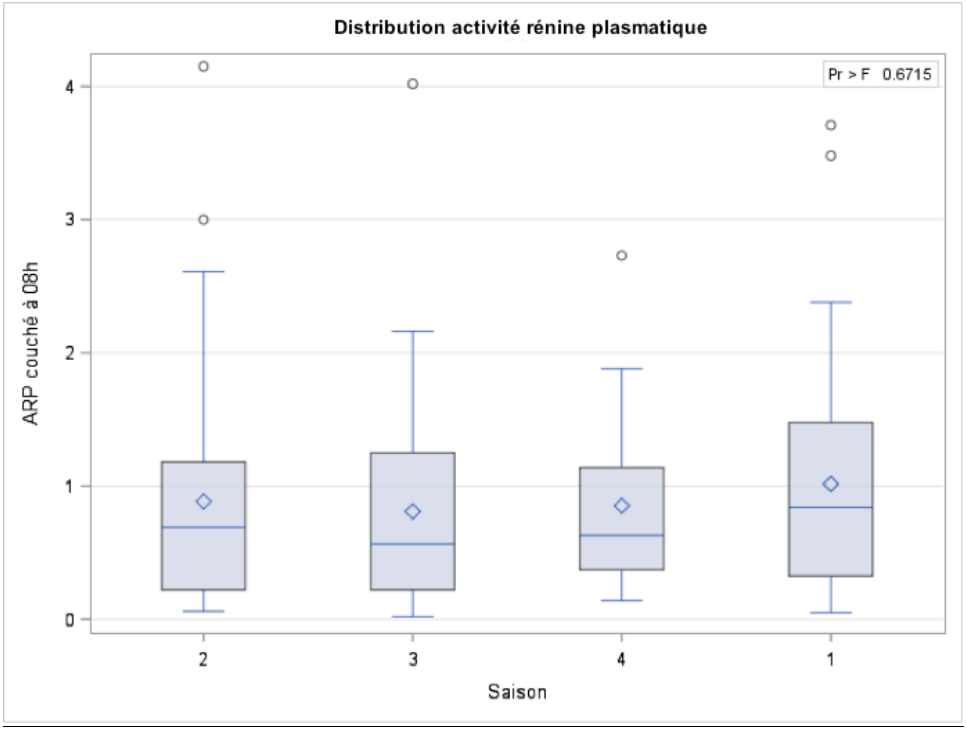
(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne).

Les taux moyens d'aldostéronémie sont de 277,5 pg/ml en hiver, 215,1 pg/ml au printemps, 228,3 pg/ml en été et 231,5 pg/ml en automne.

Aucune différence significative n'a été observée pour le taux d'aldostéronémie moyen en fonction de la saison.

f) Activité rénine plasmatique

<u>Figure n°9</u> : Distribution de l'activité rénine plasmatique en fonction de la saison.



(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne)

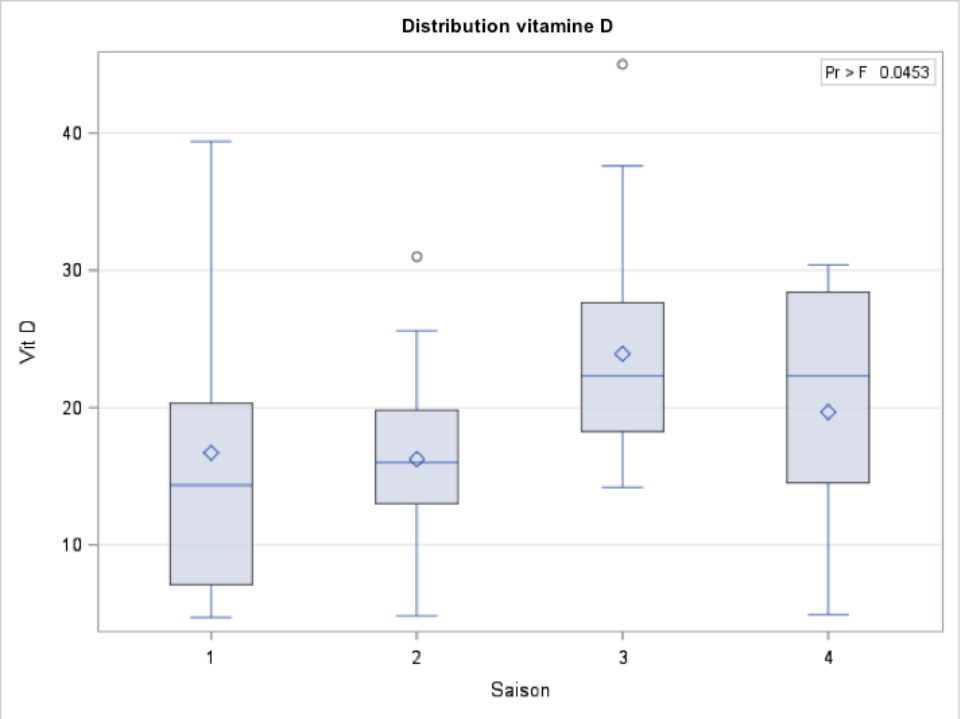
Les valeurs moyennes d'ARP sont de 1,02 ng/ml/h en hiver, 0,88 ng/ml/h au printemps, 0,81 ng/ml/h en été, 0,85 ng/ml/h en automne.

Il n'existe pas de différence significative des valeurs moyennes d'ARP en fonction de la saison.

2- Groupe HTA secondaire

a) Vitamine D

<u>Figure n°10</u> : distribution de la vitamine D en fonction de la saison



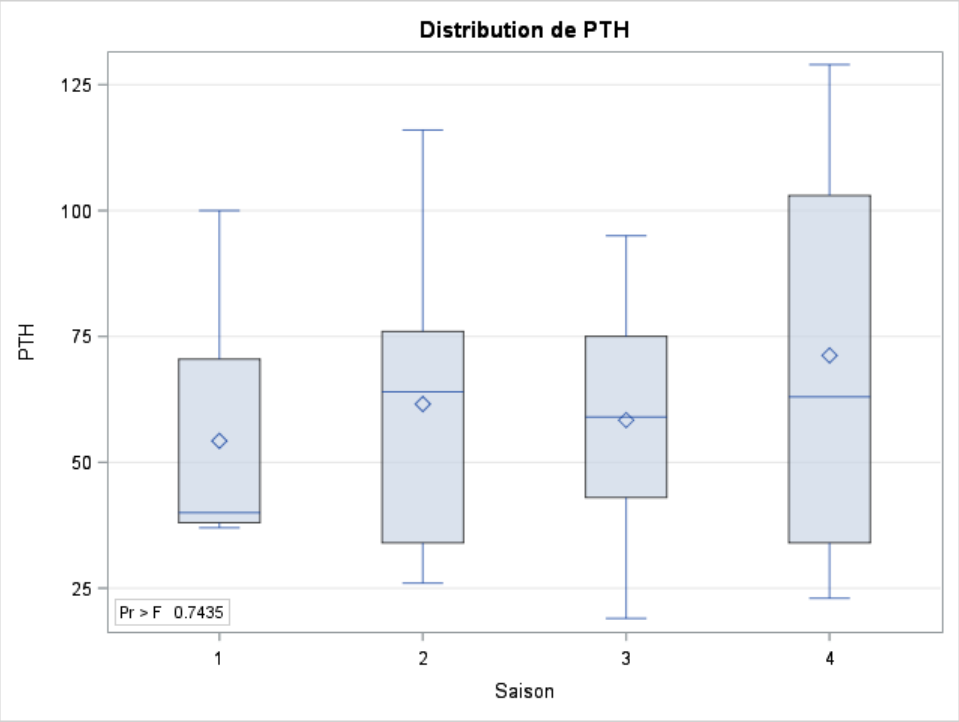
(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne)

Les concentrations sériques moyennes en vitamine D sont de 16,7 ng/ml en hiver, 16,2 ng/ml au printemps, 23,9 ng/ml en été et 19,7 ng/ml en automne.

Les taux de vitamine D moyens sont significativement différents selon la saison ($p<0,04$). Les taux sont significativement plus élevés en été qu'en hiver.

b) Parathormone

<u>Figure n°11</u> : distribution de la parathormone en fonction de la saison.



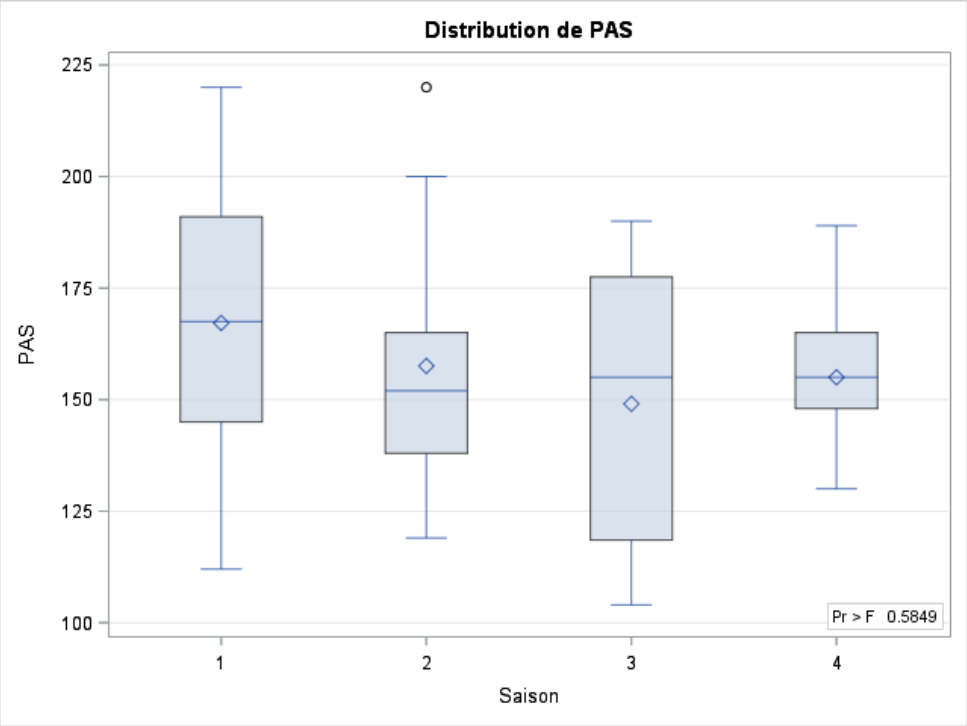
(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne)

Les concentrations sériques moyennes de parathormone sont de 54,3 pg/ml en hiver, 61,6 pg/ml au printemps, 58,4 pg/ml en été et 71,2 pg/ml en automne.

Il n'existe pas de différence significative des taux sériques de PTH en fonction de la saison.

c) Pression artérielle systolique

Figure n°12 : distribution de la PAS en fonction de la saison.



(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne)

Les valeurs moyennes de PAS sont de 167,2 mmHg en hiver, 157,5 mmHg au printemps, 149 mmHg en été et 155 mmHg en automne.

Il n'y a pas de différence significative des moyennes de PAS en fonction de la saison.

d) Pression artérielle diastolique et fréquence cardiaque

Aucune différence significative n'a été observée pour la PAS et la FC en fonction de la saison.

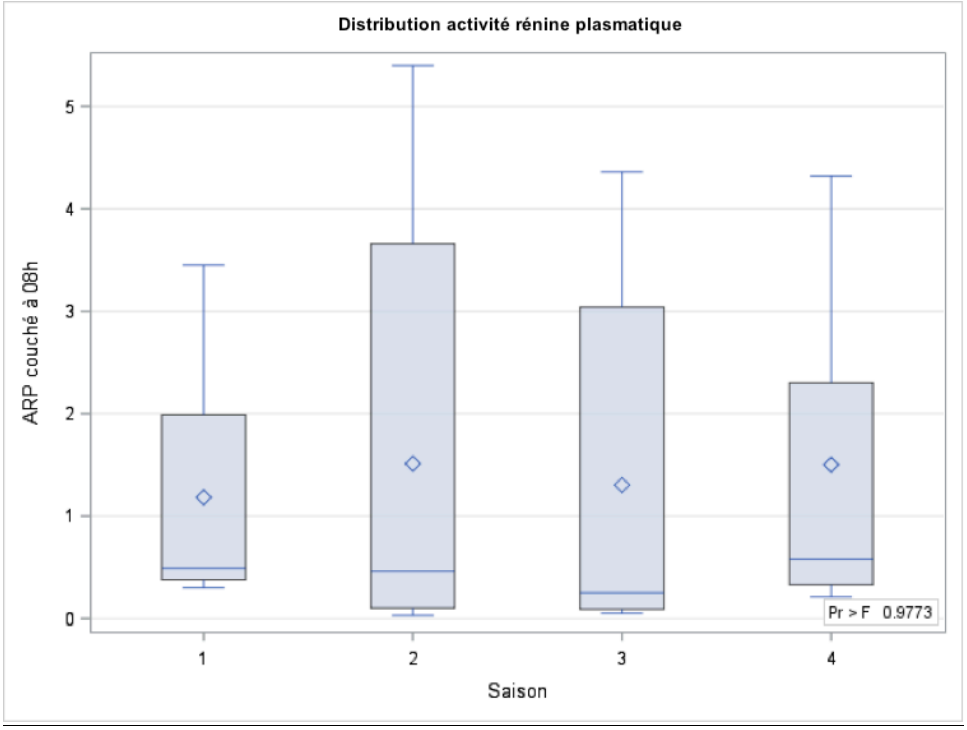
e) Aldostéronémie

Les taux d'aldostéronémie moyens sont de 565,8 pg/ml en hiver, 676,7 pg/ml au printemps, 500 pg/ml en été et 434,8 pg/ml en automne.

Il n'y a pas de différence significative de ces taux en fonction de la saison.

f) Activité rénine plasmatique

Figure n°13 : distribution de l'activité rénine plasmatique en fonction de la saison.



(1= hiver ; 2= printemps ; 3= été ; 4= automne)

Les valeurs d'ARP sont de 1,18 ng/ml/h en hiver, 1,51 ng/ml/h au printemps, 1,3 ng/ml/h en été et 1,5 ng/ml/h en automne.

Il n'existe pas de différence significative des valeurs moyennes d'ARP en fonction de la saison.

C- Etude des variables influençant le statut vitaminique D dans l'échantillon total

1- Recherche des facteurs associés au statut vitaminique D

Tableau n°3 : Répartition des individus en fonction du statut vitaminique D.

	Statut vitaminique D		
	Recommandé > 25 ng/ml	Insuffisance 25-10 ng/ml	Carence < 10 ng/ml
N	50	148	50
%	20,16	59,68	20,16

20,16% des sujets de l'échantillon total ont un taux de vitamine D recommandé, 59,68% présentent une insuffisance et 20,16% sont carencés, selon les normes du laboratoire.

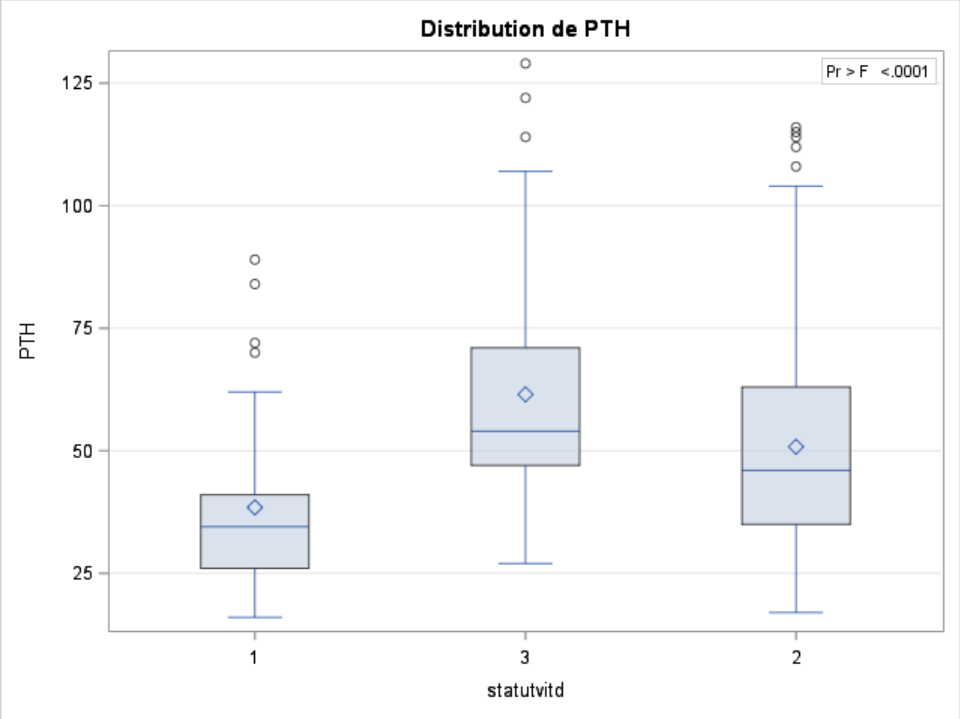
a) Parathormone

Tableau n°4 : Variance de la parathormone en fonction du statut vitaminique D.

	Statut vitaminique			
	Recommandé N= 46	Insuffisance N= 141	Carence N = 47	p
Moyenne PTH (pg/ml)	38,4	50,81	61,51	<0,0001

(PTH= Parathormone)

<u>Figure n°14 :</u> Distribution de la parathormone en fonction des groupes de vitamine D.



(1= taux recommandé, 2= insuffisance, 3= carence)

Le taux moyen de PTH sérique est de 38,43 pg/ml dans le groupe « recommandé », de 50,81 pg/ml dans le groupe « insuffisance » et de 61,51 pg/ml dans le groupe « carence ». Le taux moyen de PTH est significativement plus élevé dans le groupe « carence » (p<0,0001).

L'hyperparathyroïdisme est défini par le laboratoire par des valeurs de PTH > 88 pg/ml. Nous avons voulu comparer les concentrations moyennes de vitamine D chez les sujets qui présentaient un hyperparathyroïdisme par rapport à ceux qui n'en présentaient pas.

Tableau n° 5: Taux moyen de vitamine D en fonction de l'existence d'un hyperparathyroïdisme.

		N	%	Taux moyen de vitamine D (ng/ml)
HPT	Oui/Non	19/228	7,66/92,34	14,56/18,64

(HPT= Hyperparathyroïdisme)

Dans l'échantillon total, 19 individus présentent un hyperparathyroïdisme. Chez ces sujets, le taux moyen de vitamine D est de 14,56 ng/ml. Chez les 228 individus n'ayant pas d'hyperparathyroïdisme le taux moyen de vitamine D est de 18,64 ng/ml.

Tableau n°6 : Répartition des individus selon leur taux de parathormone et en fonction du statut vitaminique D.

		Statut vitaminique			
		Recommandé	Insuffisance	Carence	p
HPT	Oui / Non	1 / 49	11 / 137	7 / 43	0,0244

(HPT= Hyperparathyroïdisme)

Parmi les 43 sujets carencés, 7 individus (16%) ont une PTH supérieure à la norme.

b) IMC

Tableau n°7 : Moyenne de l'IMC en fonction du statut vitaminique D.

	Statut vitaminique			
	Recommandé N= 50	Insuffisance N= 146	Carence N= 49	p
IMC (Kg /m²)	25,80	27,33	29,13	0,0067

L'IMC moyen est de 25,80 kg/m² dans le groupe « recommandé », de 27,33 kg/m² dans le groupe « insuffisance » et de 29,13kg/m² dans le groupe « carence ».
Ces valeurs sont significativement différentes en fonction des groupes de vitamine D (p= 0,0067) avec un IMC moyen plus élevé dans le groupe « carence ».

c) Etiologie de l'hypertension artérielle

Tableau n° 8: Répartition des individus selon l'étiologie de l'hypertension artérielle et en fonction du statut vitaminique D.

		Statut vitaminique			
		Recommandé	Insuffisance	Carence	p
Etiologie	I/II	37/13	116/32	40/9	0,6517

(I= HTA essentielle ; II= HTA secondaire).

Le statut vitaminique D n'est pas significativement différent selon l'étiologie de l'hypertension artérielle.

d) Atteinte d'organe(s) cible(s)

Tableau n°9 : Répartition des individus selon l'existence d'atteinte d'organe(s) cible(s) et en fonction du statut vitaminique D.

		Statut vitaminique			
		Recommandé	Insuffisance	Carence	p
Atteinte OC	Oui/Non	33/15	89/55	29/19	0,6361

(OC= Organes Cibles)

L'atteinte d'organe(s) cible(s) n'est pas significativement différente en fonction du statut vitaminique D.

e) Ethnie

Tableau n° 10: Répartition des individus selon la couleur de peau et en fonction du statut vitaminique D.

	Statut vitaminique			
	Recommandé	Insuffisance	Carence	p
Noirs/Non Noirs	2/48	17/131	8/41	0,0495

La répartition ethnique est différente en fonction des groupes de vitamine D.
Il y a significativement plus de carencés parmi les individus d'origine noire africaine que parmi les individus d'autres ethnies (p= 0,0495).

f) Sexe

Tableau n°11 : Répartition des individus selon le sexe et en fonction du statut vitaminique D.

	Statut vitaminique D			
	Recommandé	Insuffisance	Carence	p
Femmes/Hommes	26 /24	64/84	29/20	0,1279

La répartition hommes/femmes est comparable dans les différents groupes de vitamine D.

g) Saison

Tableau n°12 : Répartition des individus selon la saison de prélèvement et en fonction du statut vitaminique D.

	Statut vitaminique		
	Recommandé	Insuffisance	Carence
Hiver	3	27	17
Printemps	9	56	23
Eté	23	46	3
Automne	15	19	6
Total	50	148	49

93,6% des sujets prélevés en hiver, 89,7% des sujets prélevés au printemps, 68% des sujets prélevés en été et 62,5% des sujets prélevés en automne sont concernés soit par une insuffisance soit par une carence en vitamine D.

L'hypovitaminose D est significativement plus élevée chez les individus prélevés en hiver qu'aux autres saisons (p< 0,0001).

2- Etude de l'association entre la vitamine D et les différentes variables

a) Régression linéaire univariée

Tableau n°13 : Etude de l'association entre la vitamine D et les différentes variables en analyse univariée.

variable	Valeur estimée des paramètres	p
ethnie	- 4,30	0,0239
IMC	- 0,394	0,0005
PTH	- 0,12307	<0,0001
Saison	2,54174	< 0,0001
Sexe	- 0,083	0,9446
Age	0,042	0,2982
Etiologie HTA	1,0299	0,4757
Organes Cibles	1,852	0,1422
PAS	- 0,0349	0,2092
PAD	0,01103	0,2740
ARP	0,4939	0,4055
Aldostéronémie	- 0,00151	0,4658

En analyse univariée, les sujets d'origine noire africaine ont une baisse de leur taux moyen de vitamine D de 4,30 ng/ml par rapport aux autres populations ethniques et cette baisse est statistiquement significative (p= 0,0239).

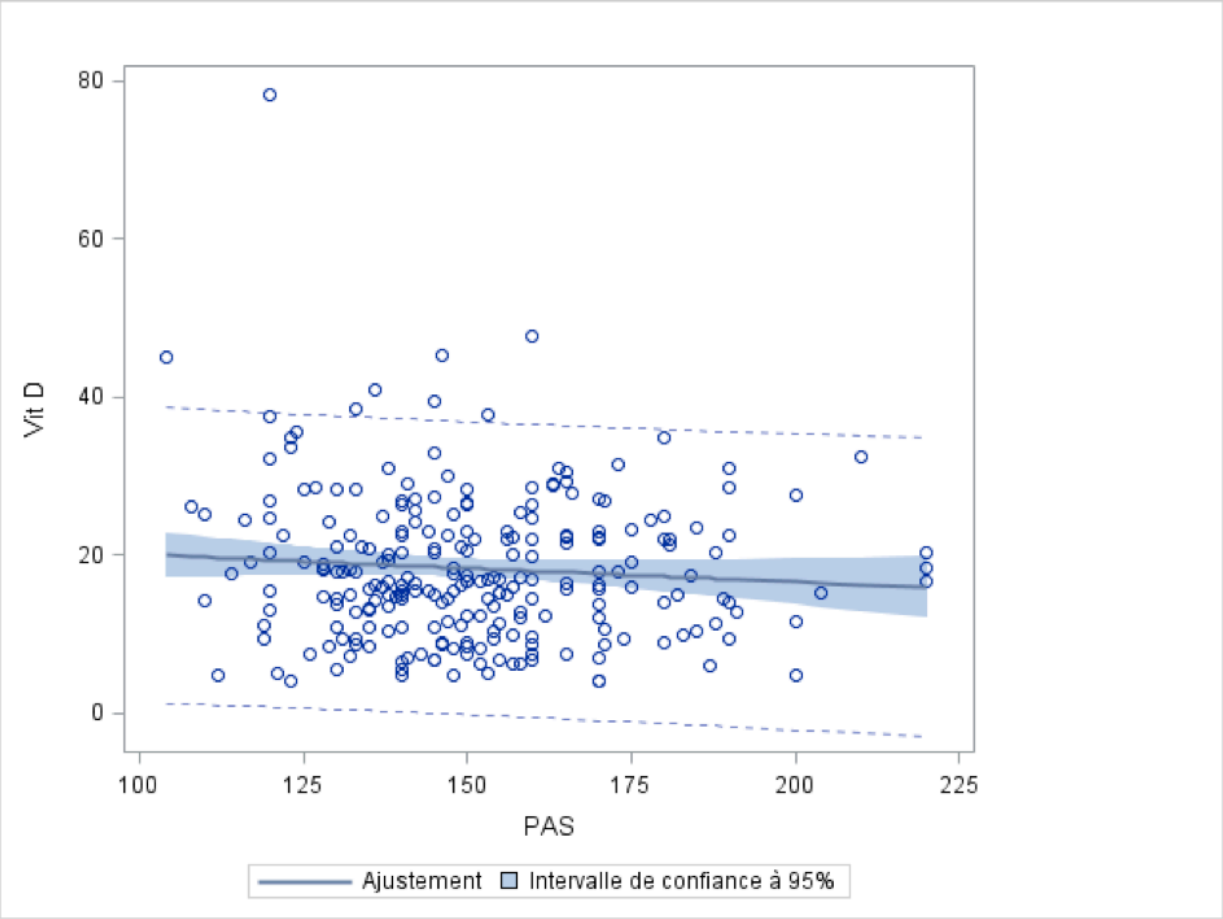
Pour chaque augmentation d'une unité d'IMC, le taux plasmatique moyen de vitamine D baisse de 0,39 ng/ml de manière significative (p= 0,0005).

Pour chaque augmentation d'une unité de PTH, le taux sérique moyen de vitamine D baisse de 0,12 ng/ml de manière significative (p < 0,0001).

Les sujets prélevés en hiver ont une baisse du taux moyen de vitamine D sérique de 2,54 ng/ml par rapport aux sujets prélevés en été, cette baisse est significative (p< 0,0001).

Il n'y a pas d'association significative entre la vitamine D, le sexe, l'âge, l'étiologie de l'HTA, l'existence d'atteinte d'organe cible, la PAS (Figure n°22) et la PAD, l'ARP et l'aldostéronémie, en analyse univariée.

<u>Figure n°15</u>: Droite de régression de la vitamine D par rapport à la PAS.



b) Régression linéaire multivariée

Tableau n° 14: Variations du taux sérique de vitamine D, en analyse multivariée après ajustement sur le sexe, l'âge, la saison, l'ethnie, l'IMC et la PTH.

Variable	Valeur estimée des paramètres	Erreur type	p
Intercept	23,37	3,76	< 0,0001
Sexe	0,72	1,09	0,51
Age	0,05	0,04	0,18
Saison	2,73	0,56	<0,0001
Ethnie	- 4,30	1,80	0,018
IMC	-0,31	0,10	0,003
PTH	-0,12	0,02	<0,0001

En analyse multivariée, les sujets prélevés en hiver ont une baisse de leur taux moyen de vitamine D de 2,73 ng/ml par rapport aux sujets prélevés aux autres saisons, après ajustement sur les autres paramètres (p <0,0001).

Les sujets originaires d'Afrique noire ont une baisse de leur taux moyen de vitamine D de 4,30 ng/ml par rapport aux sujets d'autres couleurs de peau, après ajustement sur les autres paramètres (p =0,018).

Les sujets ayant un IMC élevé ont une baisse de leur taux moyen de vitamine D de 0,31 ng/ml pour chaque augmentation d'une unité d'IMC, après ajustement sur les autres paramètres (p =0,003).

Les individus ayant un taux de PTH sérique élevé ont une baisse de leur taux moyen de vitamine D de 12 ng/ml pour chaque augmentation d'une unité de PTH après ajustement sur les autres paramètres (p <0,0001).

3- Variables associées au statut d'hypovitaminose D

Tableau n°15 : Répartition de l'échantillon total en fonction du statut vitaminique, hypovitaminose ou taux recommandé.

Statut vitaminique D	N	%
Hypovitaminose (< 25 ng/ml)	198	79,8%
Recommandé (> 25 ng/ml)	50	20,2%

L'hypovitaminose est ici définie par un taux sérique de vitamine D inférieur à 25 ng/ml, selon les normes appliquées par le laboratoire ayant analysé les échantillons.

Dans l'échantillon total, 79,8% des sujets ont une insuffisance ou une carence en vitamine D (< 25 ng/ml).

Tableau n°16 : Régression logistique multivariée. Identification des facteurs associés à l'hypovitaminose D (25(OH)D < 25 ng/ml).

Effet	**Rapport de cotes**	**Intervalle de confiance 95%**		**P value**
Sexe	0,511	0,243	1,076	0,0774
Age	0,983	0,954	1,012	0,2391
IMC	1,099	1,026	1,177	0,0072
Saison	0,459	0,307	0,688	0,0002
PTH	1,024	1,008	1,041	0,0033

Dans le modèle multivarié final, l'hypovitaminose est associée de manière positive au fait d'avoir été prélevé en hiver et d'avoir un IMC élevé.
Le risque est également significativement plus élevé lorsque le taux de PTH est élevé.

Pour une augmentation d'une unité d'IMC, le risque d'hypovitaminose D augmente d'un rapport de côte de 1,099 après ajustement sur les autres paramètres (p =0,0072).

Pour une augmentation d'une unité de PTH, le risque d'hypovitaminose augmente d'un rapport de côte de 1,024 après ajustement sur les autres paramètres (p =0,0033).

En été, le risque d'hypovitaminose diminue d'un rapport de côte de 0,459 après ajustement sur les autres paramètres (p =0,0002).

4- Prédiction du risque de carence en vitamine D

Tableau n°17 : Régression logistique multivariée. Identification des facteurs associés à la carence en vitamine D (25(OH)D < 10 ng/ml).

Effet	Rapport de cotes	Intervalle de confiance 95%		P value
Sexe	1,276	0,615	2,648	0,5124
Age	0,974	0,951	0,998	0,0339
Saison	0,364	0,236	0,561	<0,0001
PTH	1,043	1,020	1,066	0,0002

En analyse multivariée, le risque de carence en vitamine D augmente avec l'âge. Pour une augmentation d'une année le risque de carence augmente de 0,974, après ajustement sur les autres paramètres (p =0,0339).

En été, le risque de carence diminue d'un rapport de côte de 0,364, après ajustement sur les autres paramètres (p <0,0001).

Pour une augmentation d'une unité de PTH, le risque de carence augmente d'un rapport de côte de 1,043, après ajustement sur les autres paramètres (p =0,0002).

Dans le modèle multivarié final, la saison, la parathormonémie et l'âge sont associés au risque de carence en vitamine D.

IV- Discussion

A- Résumé des résultats

Notre étude avait pour objectif principal d'investiguer la relation entre la vitamine D, la pression artérielle et le fonctionnement du système rénine angiotensine chez les sujets hypertendus.

Nos résultats n'ont pas montré d'association entre vitamine D et pression artérielle ni entre vitamine D et activation du système rénine angiotensine aldostérone.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher une variation saisonnière du taux de vitamine D, que nous avons nettement retrouvée dans tous les groupes d'hypertendus.
A l'inverse, la pression artérielle et les composants du SRAA eux ne variaient pas en fonction de la saison.

Le risque d'insuffisance en vitamine D était associé à la saison du prélèvement sanguin, à la couleur de peau, au taux de parathormone et à l'IMC.
Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature.

B- Population étudiée

Nous avons examiné la prévalence du déficit en vitamine D ainsi que les déterminants du statut vitaminique D et l'association entre taux sérique de vitamine D et HTA dans un échantillon d'adultes hypertendus vivant en région bordelaise.
Notre échantillon est composé de sujets très hypertendus au point d'avoir bénéficié d'un bilan d'HTA à la recherche d'une cause secondaire.
Ces hypertendus, même les hypertendus essentiels, ne sont donc pas représentatifs des patients hypertendus rencontrés en médecine générale.
Il est important de souligner que ces sujets sont relativement jeunes (moyenne d'âge de 47 ans) et pour la majorité encore en bonne santé apparente.

C- Interprétation des résultats de l'étude, comparaison avec les données bibliographiques et analyse critique

1- Prévalence de l'hypovitaminose D

Nous objectivons dans notre échantillon total une prévalence importante d'hypovitaminose D s'élevant à 80% dont 20% de carence.

Ce taux est important et des résultats du même ordre ont été rapportés dans plusieurs études épidémiologiques conduites dans des populations jeunes et sans risque particulier de carence.

L'étude nationale nutrition santé menée en 2006-2007 a décrit la prévalence du déficit en vitamine D dans la population adulte vivant en France métropolitaine (10). Les analyses avaient porté sur un échantillon de 1587 adultes de 18 à 74 ans inclus de février 2006 à mars 2007 ne prenant pas de supplémentation vitaminique D.
Les résultats montraient que 80% de l'échantillon présentait une insuffisance en vitamine D parmi lesquels 4,8% présentait une carence.

Des études menées aux quatre coins du monde ont confirmé des taux d'insuffisance et de carence impressionnants quels que soient les pays et les catégories de population étudiés (11).

Une étude récente publiée en 2016 a évalué la carence et le déficit en vitamine D dans plusieurs pays européens (62).
L'insuffisance (25(OH)D <30 ng/ml) concernerait 46 à 56% des allemands, 55% des anglais et 46% des Irlandais tandis que 12,5% à 15,2% des allemands, 22,1% des anglais et 12,4% des irlandais seraient carencés en vitamine D (25(OH)D <10 ng/ml).

Nos résultats confirment donc la forte prévalence du déficit en vitamine D chez des patients jeunes, sévèrement hypertendus et vivant en région bordelaise, selon les seuils habituels.

2- Vitamine D et pression artérielle

a) Absence d'association entre vitamine D et pression artérielle dans notre cohorte d'hypertendus

Plusieurs d'études ont été menées afin d'évaluer la relation entre vitamine D et PA.
La majorité des études observationnelles ont cherché à évaluer la prévalence et l'incidence de l'HTA en fonction du statut vitaminique D dans différentes populations mais aucune n'a investigué la relation entre vitamine D et PA au sein d'une population de sujets déjà hypertendus.

<u>Tableau n°29</u> : Principales études observationnelles récentes ayant investigué la relation entre vitamine D et hypertension artérielle.

Auteurs	Revue et date de publication	Caractéristiques de l'échantillon	Suivi	Association vitamine D et HTA
Martins et al.	Archives of Internal Medicine (2007)	15088 participants	0	Augmentation de la prévalence de l'HTA chez les sujets carencés.
Burgaz et al.	Journal of Internal Medicine (2011)	883 participants. Moyenne d'âge 71 ans		Augmentation du risque d'HTA chez les sujets carencés.
Forman et al.	Hypertension (2007)	2 cohortes de 613 hommes âgés de 40 à 75 ans et 1198 femmes âgées de 30 à 55 ans.	4 ans	Association inverse entre taux de vitamine D et prévalence de l'HTA.
Forman et al.	Hypertension (2008)	1484 femmes jeunes	8 ans	Augmentation de l'incidence d'HTA chez les sujets carencés.
Griffin et al.	American Journal of hypertension (2011)	559 femmes âgées de 24 à 44 ans	14 ans	Absence d'association entre taux de vitamine D et prévalence de l'HTA. Association inverse entre taux de vitamine D et risque d'HTA.
Anderson et al.	The American Journal of Cardiology (2010)	41504 participants	0	Association inverse entre taux de vitamine D et prévalence d'événements cardiovasculaires dont HTA.
Jorde et al.	Hypertension (2010)	4125 participants	14 ans	Association inverse entre taux de vitamine D et prévalence de l'HTA. Absence de corrélation entre taux de vitamine D et risque d'HTA.
Margolis et al.	American Journal of Epidemiology (2012)	1863 femmes ménopausées	7 ans	Absence d'association.
Snijder et al.	Journal of Internal Medicine (2007)	1205 participants âgés de plus de 65 ans		Absence d'association.
Burgaz et al.	Journal of Hypertension (2011)	Méta-analyse de 78028 participants âgés de 18 à 96 ans		Association inverse entre taux de vitamine D et prévalence de l'HTA.
Kunutsor et al.	European Journal of Epidemiology (2013)	Méta-analyse de 283537 participants		Association inverse entre taux de vitamine D et risque d'HTA.

Notre étude ne montre pas d'association entre vitamine D et PA dans une cohorte de patients hypertendus.
Ces résultats rejoignent ceux de Snijder et al. qui n'ont pas retrouvé d'association entre taux de vitamine D et HTA chez 1205 sujets normotendus de plus de 65 ans (37). De la même manière, Jorde et al. n'ont pas retrouvé d'impact du statut vitaminique D sur l'incidence de l'hypertension chez 4125 sujets d'âge moyen normotendus (38). De même, Margolis et al. n'ont pas retrouvé de différence significative de l'incidence de l'HTA en fonction du statut vitaminique D chez 1863 femmes ménopausées à l'issue de 7 années de suivi (39).

Cependant la majorité des études observationnelles publiées a mis en évidence une corrélation inverse entre vitamine D et HTA dans différentes catégories de la population, même si certaines de ces études sont critiquables du point de vue méthodologique.

Forman et al. (2008) ont retrouvé chez 1484 femmes jeunes un risque accru d'hypertension chez les plus carencées (34). Cependant le report du statut tensionnel était réalisé par les participantes elles même sans qu'aucune mesure tensionnelle n'ait été effectuée durant l'étude.
Burgaz et al. (2011) retrouvaient chez 883 hommes âgés une prévalence d'HTA supérieure chez les sujets avec un taux bas de vitamine D sérique (63).
Une méta-analyse menée par Burgaz et al. incluant 78028 participants montrait une association inverse entre le statut vitaminique D et le risque d'hypertension (35) tandis que Kunutsor et al. (2013) confirmaient dans une grande méta-analyse (283 537 participants) une association inverse significative entre le taux de vitamine D et le risque d'HTA incidente chez des sujets en bonne santé. Un des biais majeurs de cette étude concernait cependant le fait que les participants de quatre études parmi les 11 avaient dû reporter eux même leur diagnostic d'hypertension, pouvant entrainer une confusion dans le statut d'hypertendu.

L'ensemble de ces études semble donc indiquer que le statut carencé en vitamine D expose à un sur-risque de développer une HTA, sans apporter cependant d'information chez les sujets qui sont déjà hypertendus.

Les études négatives existent donc mais sont moins nombreuses. Il est cependant bien connu que les résultats négatifs ou nuls sont moins facilement publiés, surtout lorsque le résultat attendu est une association positive. Ceux qui parviennent à être publiés sont aussi plus rarement cités et ont un intérêt médiatique beaucoup plus faible que les résultats positifs. C'est pourquoi certaines présomptions scientifiques ont parfois un poids beaucoup plus faible que celui qu'elles paraissent avoir, du fait de biais de publication importants (20).

Les études interventionnelles randomisées menées chez des sujets normotendus ou hypertendus sont quasiment toutes négatives à l'heure actuelle, quelles que soient les populations étudiées, les doses de vitamine D employées, les fréquences d'administration et les durées de traitement.

<u>Tableau n°30</u> : Principales études interventionnelles de supplémentation récentes, quasiment toutes négatives.

Auteurs	Revue et date de publication	Caractéristiques de l'échantillon	Suivi	Dose de vitamine D	Effet de la vitamine D sur la PA
Witham et al.	Journal of Hypertension (2009)	Méta-analyse de 716 participants de 48 à 75 ans			Réduction modeste mais significative de la PAD après supplémentation en vitaminique dans les études incluant des patients hypertendus.
Larsen et al.	American Journal of Hypertension (2012)	130 patients hypertendus < 150 mmHg	3 mois d'hiver	3000 UI/j versus placebo	Pas de réduction de la PA ni d'impact sur le SRA après supplémentation vitaminique hivernale.
Witham et al.	JAMA Internal Medicine (2013)	159 patients présentant une HTA systolique isolée âge > 70 ans, randomisés en 2 groupes de 80 et 79.	1 an	100 000 UI / 3 mois versus placebo	Pas d'amélioration de la PAS après supplémentation vitaminique chez les sujets âgés hypertendus.
Witham et al.	Hypertension (2014)	68 participants hypertendus résistants randomisés en 2 groupes de 34.	6 mois	100000 UI / 2 mois versus placebo.	Pas de réduction de la PA par la supplémentation vitaminique chez les sujets hypertendus résistants.
Scragg et al.	Hypertension (2014)	2 cohortes de 161 participants en bonne santé en majorité normotendus.	18 mois	200 000 UI/2 mois puis 100 000 UI/mois versus placebo.	Pas de réduction de la PA après supplémentation vitaminique prolongée et à fortes doses chez les sujets normotendus.
Arora et al.	Circulation (2015)	534 individus âgés de 18 à 50 ans pré-hypertendus ou hypertendus stade I	6 mois	Fortes doses (4000 UI/j) vs faibles doses (400 UI/j).	Pas d'amélioration de la PA chez les sujets hypertendus modérés après supplémentation vitaminique D.
Pilz et al.	Hypertension (2015)	200 participants hypertendus répartis en 2 groupes de 100.		2800 IU/j versus placebo	Pas de réduction de la PA.
Beveridge et al.	JAMA Internal Medicine (2015)	Méta-analyse de 4541 participants			Pas de réduction de PA par la supplémentation en vitamine D.

Pilz et al. ont mené une étude chez 200 sujets hypertendus traités par une dose quotidienne de vitamine D (45), Arora et al. chez 534 sujets pré-hypertendus et hypertendus stade I traités par fortes doses de vitamine D pendant 6 mois (44), Larsen et al. chez 130 sujets hypertendus légers traités quotidiennement par vitamine D pendant 3 mois (40), Witham et al. chez 159 sujets âgés présentant une HTA systolique isolée (41), Witham et al. chez 68 sujets présentant une HTA résistante (42).

Aucune de ces études n'a montré d'amélioration de la PA chez les sujets hypertendus, quel que soit le stade d'hypertension, après une supplémentation vitaminique D.

La seule étude positive était une méta-analyse menée par Witham et al. en 2009 (46) qui incluait 716 participants et retrouvait une baisse très modeste mais significative de la PA dans les études où la PA est élevée initialement. Cette méta-analyse avait cependant inclus un faible nombre d'études (11), ayant chacune inclus un petit nombre de participants (18 à 145 participants). Par ailleurs ces petites études avaient des qualités méthodologiques variables, tout ceci conférant un faible poids aux résultats.

L'absence de résultats positifs de la supplémentation vitaminique sur le niveau de PA chez le sujet hypertendu suggère que l'hypovitaminose D ne semble pas jouer un rôle significatif dans la régulation de la PA.

b) Hypothèse d'une association non causale

Une association non causale pourrait expliquer les associations entre la vitamine D et la PA retrouvées dans certaines études transversales.

Il paraît évident qu'une population malade présentant de lourdes comorbidités aura des apports en vitamine D restreints notamment par le biais d'une exposition solaire réduite (principale source de vitamine D), conséquence d'une limitation des sorties en extérieur. Un âge avancé majore d'ailleurs ces restrictions.

De plus les patients aux lourdes comorbidités cardiovasculaires ont souvent un régime déséquilibré et moins riche en omégas 3 (poissons gras) qui sont aussi les principales sources alimentaires de vitamine D.

On peut donc comprendre que notre échantillon qui est certes fortement hypertendu mais jeune et qui conserve une bonne autonomie ne pâtisse pas de cette limitation en extérieur et ne soit donc pas victime de cette relation.

Cette association peut donc exister chez certaines catégories de la population mais semble non causale.

3- Vitamine D et SRAA

a) Absence d'association entre vitamine D et SRAA dans notre cohorte d'hypertendus

Nos résultats rejoignent ceux de Lind et al. qui, dans une étude menée chez 39 sujets hypertendus essentiels, ne retrouvaient aucune association entre vitamine D et SRAA (52). Burgess et al. avaient au contraire retrouvé une corrélation inverse significative entre vitamine D et SRAA chez 10 sujets hypertendus essentiels (50), mais au delà du petit nombre de participants inclus, les conditions de l'étude étaient très particulières avec des alternances de régime hyposodé et hypersodé pouvant directement interférer avec le SRAA en inhibant la sécrétion de rénine et rendant difficile l'interprétation des résultats.

Parmi les études interventionnelles de supplémentation menées, certaines se sont particulièrement intéressées à la population hypertendue.

Jespersen et al. ont mené une étude randomisée chez des 17 sujets normo et hypertendus sans retrouver de modification des composants du SRAA après injection de vitamine D (54). De même que plus récemment Bernini et al n'ont trouvé aucune corrélation entre taux de vitamine D et composants du SRAA chez 10 sujets hypertendus essentiels, ni de modification des paramètres du SRAA après supplémentation vitaminique D orale (57).
L'étude la plus récente a été menée en 2014 par Carrara et al. dans laquelle la supplémentation vitaminique D a montré une réduction significative du taux de rénine plasmatique et d'aldostérone chez 13 patients hypertendus essentiels. Mais l'ARP n'avait pas baissé de manière significative (58).

Notre étude ne retrouve pas d'association entre vitamine D et SRAA dans notre cohorte comme la majorité des études menées chez l'homme hypertendu.
Si l'interaction entre vitamine D et SRAA semble confirmée chez la souris, les études ne permettent pas de valider ce modèle chez l'homme et l'association entre vitamine D et le SRAA reste pour le moment incertaine.

b) Le modèle de la souris ne s'applique peut être pas chez l'homme

Le rachitisme héréditaire vitamine D résistant (hereditary vitamin D-resistance rickets ou HVDRR) est un équivalent humain du modèle VDR null mice.
Cette maladie rare résulte de mutations du gène du VDR causant une perte de fonction du récepteur entrainant une résistance à la vitamine D. Les patients HVDRR partagent avec les souris VDR knock out plusieurs caractéristiques phénotypiques comme l'alopécie, l'hypocalcémie, des taux élevés de PTH sériques et un rachitisme sévère.
Le fonctionnement du système rénine angiotensine, de la PA et de la structure cardiaque a pour la première fois été étudié en 2011 par Tiosano et al. chez 17 patients âgés de 6 a 36 ans HVDRR afin de mieux comprendre les implications de la vitamine D sur ces systèmes (64).
L'étude retrouvait chez ces sujets une augmentation de la PTH mais des taux normaux des composants du SRAA (ARP, ECA, AT-II, aldostérone) et sans différence significative par rapport au groupe témoin. Aucun des patients n'avait par ailleurs d'hypertension artérielle.

Une hypothèse qui pourrait expliquer les différences constatées entre les études menées chez la souris et celles menées chez l'homme serait la possibilité que les êtres humains puissent activer des mécanismes capables de maintenir une PA et une activation normale du SRAA même en l'absence de l'activation du VDR.

4- Facteurs influençant le statut vitaminique D

Le risque d'insuffisance ou de carence en vitamine D était associé à des facteurs individuels pour la plupart non modifiables. Le risque était plus important chez les sujets prélevés en hiver, chez les sujets dont la peau était noire, chez les sujets âgés et chez les sujets dont le taux de PTH était élevé. L'IMC était le seul facteur modifiable associé au risque d'hypovitaminose D.

a) Le taux de vitamine D varie de manière saisonnière

Nos résultats montrent une nette variation saisonnière du taux de vitamine D, que ce soit dans le groupe initial ou dans les groupes HTA essentielle ou secondaire. Les individus prélevés en hiver ont un taux de vitamine D significativement plus bas que ceux prélevés en été. La variation saisonnière du taux de vitamine D est connue et retrouvée dans plusieurs études.
Chapuy constatait déjà cette répartition chez des femmes âgées françaises avec des valeurs de vitamine D significativement plus basses en hiver qu'en été (65).

La prévalence de l'insuffisance dans notre échantillon est de 93,6% en hiver (janvier à mars), de 89,7% au printemps (avril à juin), de 68% en été (juillet à septembre) et de 62,5% en automne.

A Bordeaux, la durée d'ensoleillement est d'environ 2100 heures par an.
L'étude nationale nutrition santé 2006-2007 avait comparé la prévalence de l'insuffisance en vitamine D en fonction des saisons et des départements.
Dans les départements bénéficiant d'une durée annuelle moyenne d'ensoleillement comprise entre 1850 et 2100 heures par an, les résultats montraient une prévalence de l'insuffisance < 30ng/ml plus importante entre février et mai (84,9%) qu'entre octobre et janvier (77,2%) ou entre juin et septembre (75%) (10).

Récemment une étude américaine a étudié le statut vitaminique D de 148 821 patients sur une durée de 2 ans et a clairement objectivé cette variabilité saisonnière (66).

La distribution saisonnière de la vitamine D sérique dessine une courbe sinusoïdale et cette distribution particulière a été retrouvée dans plusieurs études (67).
On peut noter dans le groupe HTA essentielle que les variations saisonnières de la PTH sérique se distribuent selon une sinusoïdale inversée par rapport à celle de la vitamine D sérique, bien que les valeurs de PTH ne soient pas significativement différentes en fonction de la saison.

b) Les individus d'origine noire africaine sont plus carencés

Comme dans plusieurs études, nous retrouvons des taux sériques de 25(OH)D plus bas chez les individus noirs que chez les individus d'une autre couleur de peau (68,69).

Une étude a comparé les taux de vitamine D chez des adultes présentant des phototypes différents allant du type II (sujets caucasiens) au type V (sujets à peau noire), au début de l'étude et après 12 semaines d'exposition hebdomadaire identique aux UVB (71).

Le taux de vitamine D avait augmenté de manière significativement plus importante chez les sujets ayant un phototype clair. Les sujets à peau noire étaient ceux dont la concentration en 25(OH)D avait le moins augmenté (69).
Les données démontraient que la conversion de 7 déhydrocholesterol en pré-vitamine D3 chez les sujets ayant un phototype du type II était 5 à 10 fois plus efficace que chez les sujets ayant un phototype de type V.

La principale source de vitamine D est en effet celle provenant de la synthèse cutanée sous l'influence des UVB.
Cette synthèse est déterminée par la pigmentation de la peau car la mélanine absorbe les rayons UVB, ce qui explique des taux plus bas pour une exposition identique chez les sujets d'origine sub-saharienne (70).

c) Les individus obèses ou en surpoids sont plus carencés

Nous retrouvons une association inverse significative entre IMC et vitamine D. Les sujets qui ont un IMC élevé sont significativement plus carencés que les autres.

Ces résultats corroborent ceux de nombreuses autres études qui objectivent une association entre des IMC élevés et des taux de vitamine D sérique faibles (71).

Cependant les mécanismes sont imparfaitement élucidés et l'association peut être à double sens.

Une des explications peut être que les sujets obèses limitent leurs activités en extérieur et exposent moins leur peau au soleil que les sujets non obèses, induisant une synthèse de vitamine D plus faible.

L'hypothèse d'une « séquestration » de la vitamine D liposoluble par les adipocytes a été confortée par des études objectivant une augmentation beaucoup plus faible des concentrations sériques de vitamine D chez les patients obèses par rapport aux non obèses après une supplémentation orale de vitamine D ou une exposition aux UVB égale.

Une explication beaucoup plus simple et peut être l'explication principale est celle d'un phénomène de « dilution ». Une étude a montré que lorsque le taux de vitamine D est ajusté à l'IMC, il n'existe plus de différence entre les individus obèses et les individus non obèses (72).

A l'inverse, le statut vitaminique D pourrait aussi affecter l'obésité.
Plusieurs mécanismes par lesquels la vitamine D peut influencer le statut adipeux ont été proposés.
Des études in vitro ont montré un effet anti-inflammatoire de la vitamine D sur les adipocytes sans pour autant que les études in vivo ne parviennent à montrer de réduction des marqueurs inflammatoires chez les participants recevant un traitement par vitamine D.

Des études longitudinales d'incidence ont cependant montré une association positive entre des taux bas de vitamine D et la survenue de nouveaux cas d'obésité, sans que cela suffise à prouver la causalité de cette association.

Une étude interventionnelle randomisée menée chez 77 sujets obèses et présentant un déficit en vitamine D recevant 1000 UI /j de vitamine D ou placebo a montré une augmentation du taux plasmatique de vitamine D et une baisse significative de la masse grasse dans le groupe supplémenté sans que le poids soit modifié.

d) Les taux de vitamine D et de PTH sont inversement corrélés

Nos résultats montrent une corrélation significative entre vitamine D et PTH : les sujets carencés ont un taux moyen de PTH significativement plus élevé que les autres.

De nombreuses études ont reporté une association inverse entre les concentrations sériques de PTH et de vitamine D dans des populations âgées ou plus jeunes (73, 74).

L'élévation du taux de PTH sérique est physiologique et traduit une réaction appropriée au stress physiologique d'une diminution de l'absorption calcique.

e) Le taux moyen de vitamine D est comparable chez les hommes et les femmes

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre le taux moyen de vitamine D chez les hommes et chez les femmes, contrairement à la majorité des études observationnelles qui retrouvent des taux plus élevés de 25(OH)D chez les individus de sexe masculin (75, 68).

Cependant, plusieurs études plus récentes ne retrouvent pas non plus de différence de taux de vitamine D entre les sexes.

Une étude américaine a comparé la prévalence du déficit en vitamine D entre les années 2000 et les années 1980-1990. Les différences entre les sexes objectivées il y a vingt ans n'apparaissent plus aujourd'hui (75).

Une étude récente menée dans plusieurs pays européens retrouve des taux moyens de vitamine D similaires entre hommes et femmes quelle que soit la génération (62).

Il semble donc que les inégalités hommes/femmes des taux sériques de 25(OH)D se soient atténuées avec le temps et la modification du style de vie.
Une des explications proposées est que le surplus de temps passé à faire des activités de plein air qui pouvait exister il y a quelques années en faveur des hommes tend à se corriger du fait de l'augmentation du temps passé devant la télévision, l'ordinateur ou les jeux vidéos.

f) Age, facteur prédictif de carence en vitamine D

La photoproduction de pré-vitamine D3 est dépendante de la concentration de 7-déhydrocholestérol dans l'épiderme. Il existe une relation inverse entre les concentrations de pré-vitamine D3 dans l'épiderme et l'âge (76).

La synthèse moins importante de vitamine D chez les sujets âgés est sans doute aussi secondaire à une plus faible exposition solaire et à une diminution des activités en extérieur.

5- Différences entre les groupes étiologiques d'hypertension artérielle

a) L'ARP et l'aldostéronémie sont plus élevées dans le groupe HTA secondaire

Les taux plus élevés d'ARP et d'aldostérone dans le groupe HTA secondaire étaient attendus du fait qu'une proportion importante de patients de l'échantillon HTA secondaire présentait un diagnostic d'hyperaldostéronisme secondaire.

b) La PTH est plus élevée dans le groupe HTA secondaire

Plusieurs études ont montré un hyperparathyroïdisme chez des patients atteints d'hyperaldostéronisme.

Des études relativement récentes ont retrouvé une association positive entre PTH et hyperaldostéronisme primaire, certaines allant même jusqu'à suggérer l'intérêt diagnostique du dosage de la PTH pour aider à discriminer les adénomes de Conn des hyperplasies bilatérales des surrénales au sein des hyperaldostéronismes primaires.

Une étude a été menée par Pilz et al. incluant 192 patients hypertendus parmi lesquels 182 sujets hypertendus essentiels et 10 sujets présentant un hyperaldostéronisme primaire. Les résultats ont montré un taux de PTH significativement plus important chez les sujets présentant un hyperaldostéronisme primaire (77). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude menée par Maniero et al. chez 105 sujets hypertendus dont 44 atteint d'hyperaldostéronisme primaire et 61 d'HTA essentielle (78).

Dans une étude menée par Rossi et al. chez 132 patients hypertendus dont 74 patients hypertendus essentiels et 58 patients atteint d'HTA secondaire (46 porteurs d'un adénome de Conn et 12 d'une hyperplasie bilatérale des surrénales), la concentration de PTH était significativement plus haute dans le groupe de patients porteurs d'un adénome de Conn que dans les deux autres groupes (79). Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont discutées.

c) Les atteintes d'organes cibles sont plus fréquentes chez les hypertendus secondaires

Nos résultats montrent des atteintes d'organes cibles plus fréquentes chez les patients atteints d'HTA secondaire par rapport aux patients hypertendus essentiels.

Ces résultats sont identiques à ceux de plusieurs études comparant l'atteinte des organes cibles (en particuliers cardiovasculaires) chez les patients présentant un hyperaldostéronisme et chez les patients présentant une HTA essentielle (80).

L'hyperaldostéronisme primaire est la première cause d'HTA secondaire et l'aldostérone a, en plus d'effets sur la pression artérielle, une action proinflammatoire et prothrombotique qui contribue aux lésions des organes cibles (81).

D- Quid de la validité des seuils ?

La prévalence de l'hypovitaminose D dans notre échantillon est importante et même si ces résultats étaient attendu au vu de ceux d'autres études antérieures, nous avons été surpris de trouver un taux d'insuffisance si élevé dans notre population relativement jeune et en bonne santé apparente.

Nous avons voulu réfléchir à la signification des seuils ainsi qu'à la pertinence des critères choisis et des méthodes utilisées pour leur détermination, en analysant les principales études prises en compte.

1- Détermination des seuils

La carence en vitamine D est définie par des critères osseux.
Le seuil de carence correspond cliniquement à la valeur de 25(OH)D en dessous de laquelle il existe un risque de survenue de pathologie osseuse (rachitisme chez l'enfant ou d'ostéomalacie chez l'adulte) ou biologiquement à la survenue d'un hyperparathyroïdisme.
Le seuil de carence a été établit pour un taux de 25(OH)D <10 ng/ml.

Si les données concernant les effets de la vitamine D dans la prévention du rachitisme chez le jeune enfant sont nombreuses et les seuils clairement définis, il y a considérablement moins de données disponibles pour déterminer les concentrations cibles de vit D pour les individus âgés de 5 à 65 ans (82).

La définition de l'insuffisance en vitamine D est encore plus floue.
La détermination du seuil d'insuffisance a été basée sur les résultats d'études réalisées pour la plupart chez des sujets âgés ou des femmes ménopausées chez qui des taux de 25(OH)D inférieurs à 30 ng/ml ont été associés à une augmentation de la parathormone, à une baisse de l'absorption calcique intestinale, à une diminution de la densité minérale osseuse ou à la survenue de fractures (83).

Chez les sujets de plus de 65 ans, plusieurs études ont été menées afin déterminer la valeur de vitamine D ayant un effet protecteur sur le risque fracturaire.
Des études ont montré que l'efficacité anti-fracturaire de la vitamine D était positivement corrélée au taux sérique de 25(OH)D, montrant des effets bénéfiques à partir de 50 nmol/l (20 ng/ml) et une réduction optimale du risque de fracture quand des taux sériques de vit D avoisinaient 75-100 nmol/l (30-40 ng/ml) (3,83).

Plusieurs publications ont par ailleurs décrit une relation inverse entre PTH et vitamine D avec une décroissance de la PTH jusqu'à une phase de plateau survenant pour des taux de vitamine D supérieurs à 30 ng/ml.
De même, c'est pour ces valeurs de 25(OH)D que semblait survenir une absorption calcique intestinale optimale.
Le seuil de 30 ng/ml a ainsi été retenu pour définir l'insuffisance en vitamine D.

Les laboratoires ont adopté cette valeur seuil de 30 ng/ml et tous les sujets dont les taux de vitamine D étaient inférieurs ont été classés dans la catégorie « déficit ». Plus d'un milliard d'individus dans le monde ont alors présenté une insuffisance en vitamine D.

2- Etudes et critères ayant permis la définition des seuils

Tableau n°31*: Principales études ayant servi à la détermination des seuils de 25(OH)D.*

Auteur	Revue et date de publication	Caractéristiques des sujets et/ou moyenne d'âge	Critère étudié	Taux de 25(OH)D (ng/ml) relatif au critère étudié
Chapuy et al. (8)	Osteoporosis Internal Journal (1997)	Hommes et femmes (50 ans)	Légère élévation de PTH / Hyperparathyroïdisme	31,2 / 4,52 ng/ml
Thomas et al. (84)	New English Journal of Medicine (1998)	62 ans	Légère élévation de PTH	15 ng/ml
Le Boff et al. (85)	JAMA (1999)	Femmes ménopausées	Légère élévation de PTH	30 ng/ml
Malabanan et al. (86)	The Lancet London (1998)	67 ans	Atteinte du plateau PTH	20 ng/ml
Heaney et al.(87)	The American Journal of Clinical Nutrition (2004)	Femmes ménopausées	Absorption calcique intestinale optimale	32 ng/ml
Holick et al. (73)	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2005)	Femmes ménopausées (71 ans)	Légère élévation de la PTH	29,8 ng/ml
Webb et al. (88)	The American Journal of Clinical Nutrition (1990)	Sujets âgés institutionnalisés	Légère élévation de PTH	15 ng/ml
Haden et al. (89)	Clinical Investigations (1999)	Femmes ostéoporotiques (56 ans)	Légère élévation de PTH	25 ng/ml

La plupart des études ayant servi à la définition des seuils de vitamine D ont été menées chez des sujets âgés et des femmes ménopausées, peu représentatifs de la population générale.

Chapuy et al. (1996) ont mené une étude chez 440 femmes françaises (moyenne d'âge 80 ans) en bonne santé vivant à domicile. 39 % des femmes présentaient une hypovitaminose D et 56% d'entre elles avaient un taux de PTH sérique au delà de la norme. Les auteurs concluaient à l'existence d'un hyperparathyroïdisme chez la majorité des femmes âgées en bonne santé françaises en hiver.

Chapuy et al. (1997) ont mené une large étude transversale pour évaluer les effets de la 25(OH) D sérique sur la concentration sérique de PTH chez 1579 hommes et femmes en bonne santé dont la moyenne d'âge était de 50 ans. Les auteurs rapportaient un début d'élévation du taux sérique de la PTH quand le taux sérique de 25(OH)D chutait en dessous de 31,2 ng/l. Par contre un hyperparathyroïdisme ne survenait que lorsque le taux de vitamine D sérique descendait en dessous de 11,3 nmol/l (4,52ng/l). Le taux de PTH restait donc normal pour des concentrations de vitamine D comprises entre 11,3 et 78 nmol/l (4,52 et 31,2 ng/l)(8).

Malabanan et al. (1998) ont conduit une étude de cohorte incluant 35 adultes (moyenne d'âge de 67 ans) avec un taux de vitamine D initial compris entre 25 et 62,5 nmol/L. Une supplémentation hebdomadaire par vitamine D et calcium a été réalisée pendant 8 semaines. Après traitement, la PTH avait significativement baissé chez les sujets dont les taux sériques de 25(OH)D étaient inférieurs à 50 nmol/L et n'avait pas changé chez les sujets dont les taux étaient supérieurs à 60 nmol/l malgré une augmentation de 66% du taux de vitamine D. Les auteurs concluaient que les adultes âgés de plus de 49 ans requéraient des taux de vitamine D sérique > 50 nmol/l pour avoir un taux de PTH optimal (86).

Thomas et al (1998) ont conduit une étude transversale incluant 290 femmes et hommes (moyenne d'âge 62 ans). L'étude a évalué les effets de la vitamine D sur la PTH. Les auteurs concluaient que le taux de PTH augmentait brusquement quand le taux de vitamine D chutait en dessous de 37,5nmol/L (84).
Heaney et al. (2003) ont conduit une étude chez des femmes ménopausées. Les résultats ont montré pour une augmentation du taux sérique de vitamine D de 20 à 32 ng/ml une augmentation de l'absorption intestinale de calcium de 45 à 65%.

Holick et al (2005) ont mené une étude chez 1536 femmes ménopausées (moyenne d'âge 71 ans). Les résultats ont montré une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D et une relation inverse entre le taux de vitamine D et le taux de parathormone. Les valeurs de PTH commençaient à augmenter pour des concentrations de vitamine D inférieures à 29,8 ng/ml et atteignaient un niveau de plateau pour des valeurs supérieures (73).

Dans notre cohorte de sujets jeunes et hypertendus, nous retrouvons une association inverse entre taux de PTH et taux de vitamine D sérique et les sujets carencés sont plus nombreux à présenter un hyperparathyroïdisme, ce qui est tout à fait concordant avec les résultats des autres études.

Cependant seulement 16% des individus carencés présentent un taux de parathormone au delà de la norme.
Dans notre échantillon, le seuil de vitamine D nécessaire à induire une hyperparathyroïdie secondaire semble être inférieur à 10 ng/ml et 84% des sujets carencés gardent un taux de parathormone dans la norme.

Nos résultats corroborent ceux de Chapuy et al. qui, dans leur étude menée chez des adultes relativement jeunes retrouvent des seuils nécessaires à une élévation de PTH bien plus bas que chez des sujets plus âgés (8).

3- Quelles sont les conséquences des variations de vitamine D et de parathormone sur la santé osseuse chez l'adulte jeune ?

La parathormone est un critère majeur dans la détermination du seuil d'insuffisance en vitamine D. Pourtant sa légitimité peut être discutée car le retentissement d'une légère augmentation du taux de PTH sérique (tout en restant dans la normale) sur la santé osseuse n'est pas évidente, surtout chez l'adulte jeune.

Sai et al. ont étudié la relation entre les taux sériques de PTH et de vitamine D chez 488 femmes caucasiennes ménopausées afin de rechercher à partir de quel taux de vitamine

D la PTH atteignaient un plateau. Parallèlement ils ont examiné la relation entre vitamine D et résorption osseuse par la mesure du taux d'ostéoclastine (marqueur de résorption osseuse)(90).
Les résultats montraient une diminution continue de la PTH sérique pour des valeurs de vitamine D de 6 à 60 ng/ml, sans pour autant atteindre de plateau. Par contre le marqueur osseux sérique ostéoclastine diminuait pour des valeurs de vitamine D entre 6 et 18 ng/ml et atteignait un plateau au delà de 18 ng/ml, traduisant une absence de résorption osseuse pour des taux de 25(OH)D supérieurs à 18ng/ml.

Dans une publication intitulée « IOM commitee members respond to endocrine society vitamin D guideline », plusieurs experts membres de l'Institute of Medicine (IOM) reviennent eux aussi sur la définition des seuils et critiquent à la lumière d'une importante revue de la littérature la validité des critères de jugement et les seuils d'hypovitaminose (91).

Parmi plus de 70 études analysées, l'atteinte d'un plateau du taux de PTH était loin d'être retrouvée dans toutes et survenait pour des taux de vitamine D extrêmement variables pouvant aller de 10 à 50 ng/ml. Ces variations semblaient dépendantes de l'âge, de l'ethnie, de la fonction rénale et des localisations géographiques.

Les auteurs retenaient, en analysant la survenue d'événements osseux (déminéralisation osseuse, ostéomalacie, rachitisme) dans la totalité des ces études, qu'un taux sérique de 25(OH)D supérieur à 20 ng/ml suffisait à assurer une bonne santé osseuse pour 97,5% de la population générale (91).

La signification clinique d'un taux de PTH augmenté tout en restant dans la fourchette normale pour des valeurs de vitamine D > 20 ng/ml et sans augmentation des marqueurs osseux n'est pas évidente.

Plusieurs études dont celle menée par Chapuy et al. n'ont d'ailleurs pas mis en évidence de relation entre le taux de PTH et la densité minérale osseuse (65).

De la même manière, une étude menée par Zitterman et al. n'a pas mis en évidence de relation entre le taux sérique de 25(OH)D et la densité osseuse chez l'adulte jeune (92).

Les effets d'un statut vitaminique D inadéquat sur la masse osseuse pourraient être totalement différents chez les adultes jeunes et les sujets âgés, en raison à la fois de la diminution de la capacité d'absorption intestinale calcique et de l'augmentation de la résistance à la vitamine D qui évoluent avec l'âge (93).

Indépendamment du métabolisme de la vitamine D il semblerait effectivement que l'absorption intestinale calcique diminue avec l'âge conduisant à un hyperparathyroïdisme secondaire chez les sujets âgés (94).

Ainsi contrairement aux sujets âgés, les adultes jeunes pourraient être capables de maintenir un statut calcique adéquat sans que le déficit en 25(OH)D n'impacte la santé osseuse (93).

Les seuils de vitamine D semblent avoir été déterminés à partir d'études conduites pour la plupart chez des sujets âgés et sont ambigus.
Par ailleurs la relation entre vitamine D et densité osseuse chez l'adulte jeune est incertaine et la signification d'une haute prévalence d'hypovitaminose D dans cette catégorie de la population n'est pas évidente.

E- Implications de l'explosion des dosages, impact financier et conflits d'intérêt

Plus directement impliqués que les professionnels du bronzage (18), de nombreux industriels semblent avoir tiré bénéfice de l'explosion des dosages de vitamine D.
Les laboratoires d'analyse, les industries pharmaceutiques commercialisant les suppléments vitaminiques mais aussi les industriels qui se sont mis à fabriquer des nouveaux tests de dosage plus performants, plus sensibles et plus spécifiques que les anciens gold standards, pour répondre aux demandes croissantes (96).

En France, plusieurs auteurs et experts se sont offusqués de la restriction des indications de dosages décidés par la HAS, jugeant ces indications trop restrictives. Parmi eux, un professeur de pharmacie signataire de très nombreuses études portant sur les intérêts de la vitamine D. Il est par ailleurs auteur d'un livre publié en 2010 commandité et sponsorisé par Diasorin (fabriquant de réactifs pour dosage de métabolites de la vitamine D), consultant et orateur pour les laboratoires Diasorin, Roche Diagnostics (commercialisant le test de dosage automatisé « Elecsys 25-OH vitamin D3 ») et Abbott Diagnostics (fabriquant des tests de dosage « Architect 25-OH Vitamin D »).
Les firmes Diasorin, Roche et Abbott Diagnostics se partagent actuellement le marché florissant des tests de dosage de la vitamine D (Annexe n°1).

Aux Etats Unis, un professeur de médecine renommé de l'université de Boston a publié de nombreuses études faisant la promotion des bienfaits de la vitamine D. Il est aussi consultant pour le laboratoire Quest Diagnostics (première chaine de laboratoires d'analyse médicale et fabriquant de tests de dosage de vitamine D), ainsi que pour les laboratoires Bioceuticals, Merck et Vitalchoice, commercialisant respectivement le « D3 Drops Forte », « colecalciferol » et le « Wild Alaskan Sockeye Salmon Oil + vitamin D3 », trois suppléments vitaminiques D.

A Zurich, la directrice du « Centre on Aging and Mobility » a reçu d'importantes subventions de la part des laboratoires Roche, Nestlé et DSM pour une grande étude européenne sur la vitamine D « Do Health Study », qu'elle dirigeait.
Ces exemples montrent que les intérêts des laboratoires et des experts sont étroitement intriqués et il semble difficile de qualifier d'indépendantes la plupart de ces études.

Aux Etats Unis, les publicités pour des suppléments vitaminiques sont directement plébiscitées par les médecins (Annexe n°2).

En France c'est plus discrètement que la pression a été faite sur le grand public et indirectement sur les médecins.

D'innombrables « chroniques santé » ayant pour thème la vitamine D (risques de la carence et bienfaits de la supplémentation) ont vu le jour dans des magazines et journaux plus ou moins prestigieux (Topsanté, Paris Match, le Figaro, la Dépêche, santé journal des femmes, le Monde, etc…) avec des titres parfois surprenants (La vitamine D : Remède miracle ?) et suggérant parfois au lecteur de s'enquérir auprès de son médecin de son taux de vitamine D (Annexes n°3, 4, 5 et 6).

Or il a été démontré que l'attente et la pression des patients sont des facteurs non cliniques reconnus pour influencer de manière très sensible la prescription du praticien (97) .

Il est difficile de ne pas soupçonner là encore la présence de l'industrie pharmaceutique derrière ces articles de presse.

F- Une grande étude à venir

L'étude VITAL (VITamin D and OmegA-3 TriaL) encore en cours actuellement est une grande étude prospective randomisée menée chez 25 875 participants américains. Initiée en 2010, VITAL est une étude de supplémentation orale quotidienne en vitamine D (2000 UI/jour) et en oméga 3 menée en vue d'évaluer les effets sur le risque de maladies cardiovasculaires et de cancer dans des populations saines (98).
Cette étude pourrait apporter des résultats intéressants concernant un éventuel rôle préventif de la vitamine D sur les pathologies cardiovasculaires. Les résultats devraient être dévoilés en 2017.

G- Evaluation de cette étude

1- Points forts

Peu d'études avaient investigué la relation entre vitamine D, HTA et SRAA chez des sujets hypertendus avant la notre.

Le recueil prospectif des participants est un point fort de notre étude ainsi que le nombre important de sujets inclus.
La pression artérielle a été mesurée dans des conditions standard avec le même appareil de mesure.
Les méthodes de mesures du taux de vitamine D étaient standardisées, réalisées au sein du même laboratoire par un test de dosage identique pour tous les patients ce qui nous a permis d'éviter des biais de mesure étant donné la variabilité existant entre les techniques de dosage de la 25(OH)D.
Les mesures de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique ont été réalisées par une équipe de santé dédiée dans des conditions optimales conformes aux recommandations internationales.

2- Points faibles

Les caractéristiques de notre échantillon sont singulières et il n'est pas représentatif de la population hypertendue rencontrée en médecine générale, ce qui peut constituer un biais de sélection.
Par ailleurs nous n'avons pas évalué la supplémentation en vitamine D chez les sujets de moins de 60 ans, mais nous pensons qu'elle est anecdotique étant donné que les sujets de plus de 60 ans supplémentés étaient très largement minoritaires.
Nous n'avons pas recueilli les habitudes alimentaires ni investigué le mode de vie et les activités en extérieur des patients et ne disposions pas d'une mesure de l'exposition individuelle au soleil, que se soit lors des activités de loisir ou de l'activité professionnelle.
La pression artérielle a été prise en consultation et on ne peut pas écarter un effet blouse blanche qui aurait pu fausser les résultats.

V- Conclusion

Comme le laissait présager la négativité des essais interventionnels, le lien entre vitamine D et HTA n'est pas établi dans notre cohorte. L'insuffisance en vitamine D ne semble pas être associée au niveau de pression artérielle chez les sujets hypertendus.
La relation retrouvée entre vitamine D et HTA dans certaines études observationnelles pourrait ne pas être causale.
D'autre part nous ne retrouvons pas non plus d'association entre statut vitaminique D et activation du SRAA dans notre cohorte.
Cette relation qui semble avoir été établie chez l'animal reste ambigüe chez l'homme comme en témoignent les résultats de l'étude des sujets présentant un rachitisme héréditaire vitamine D-résistant, ainsi que les études interventionnelles menées jusqu'à maintenant dont les résultats sont controversés.

L'hypothèse d'un mécanisme capable chez l'homme de maintenir un niveau de pression artérielle et un fonctionnement normal du SRAA en l'absence de l'activation du VDR a été proposée et pourrait expliquer les différences retrouvées entre les études menées chez l'animal et celles menées chez l'homme (64).

Par ailleurs notre étude révèle que la population hypertendue bordelaise est en grande part insuffisante ou carencée en vitamine D.
Même si cela est concordant avec plusieurs études antérieures menées dans la population générale, l'incertitude et l'absence de consensus sur les seuils de vitamine D incite cependant à pondérer ces résultats.
En effet la modification de la valeur de ces seuils à la baisse comme plusieurs experts le suggèrent (91), induirait directement une diminution du nombre de sujets hypovitaminosiques et endiguerait cette « pandémie » plus efficacement qu'une supplémentation systématique.

Dans tous les cas, le sujet de la vitamine D est source d'intérêts et de débats derrière lesquels semblent s'entremêler autant d'enjeux financiers que médicaux.

Bibliographie

1. Souberbielle JC. Actualités sur la vitamine D. Cah Nutr Diététique. 2013 Apr;48(2):63–74.

2. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med. 2004 May 1;116(9):634–9.

3. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):551.

4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004 Apr 28;291(16):1999–2006.

5. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.

6. Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, Bellony R, Maamer M, Agbomson F, et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. Rev Rhum Engl Ed. 1995 Oct;62(9):576–81.

7. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med. 2006 Sep;260(3):245–54.

8. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 1997;7(5):439–43.

9. Guinot C, Ezzedine K, Mauger E, Ambroisine L, Latreille J, Bertrais S, et al. [Phototype, vitamin D status and bone mineral density among women at risk of osteoporosis]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne. 2006 May;27(5):369–74.

10. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Amivi O, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'Etude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007). BEH. 2012;(16-17).

11. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;25(4):671–80.

12. Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. [Vitamin D insufficiency and deficiency: epidemiology, measurement, prevention and treatment]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 2013 Oct;42(10):1334–42.

13. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol. 2009 Feb;19(2):73–8.

14. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Note de cadrage [Internet]. [cited 2015 Nov 17]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1358488

15. has vitamine D note de cadrage - Utilité clinique du dosage de la vitamine D [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 17]. Available from: https://www.google.fr/search?q=has+vitamine+D+note+de+cadrage&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=amlLVtnND8K7afvwraAC

16. ameli.fr - Actes de biologie médicale [Internet]. [cited 2015 Nov 17]. Available from: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2012-2014.php

17. Benaderette S. option bio dosage de la vitamine D - Recherche Google. Option Bio. 2014 mai;25(508-509):1–3.

18. Leccia M-T. [Skin, sun exposure and vitamin D: facts and controversies]. Ann Dermatol Vénéréologie. 2013 Mar;140(3):176–82.

19. Revuz J. [Vitamin D deficiency an imaginary diseases]. Ann Dermatol Vénéréologie. 2013 Mar;140(3):161–2.

20. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. The Lancet. 2012 Jan;379(9811):95–6.

21. HAS Synthèse des recommandations professionnelles Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle [Internet]. [cited 2016 Jan 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf

22. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Société Française d'Hypertension Artérielle; 2013.

23. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet Lond Engl. 2005 Jan 15;365(9455):217–23.

24. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. Hypertension. 2008 Nov;52(5):818–27.

25. assurance maladie hypertension arterielle et facteurs de risque associés - Recherche Google [Internet]. [cited 2015 Nov 25]. Available from: https://www.google.fr/search?q=assurance+maladie+hypertension+arterielle+et+facteurs+de+risque+associ%C3%A9s+&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=nJRVVoSmIsiwUaKSjogH

26. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006 2007. BEH. 2008 décembre;478–82.

27. Wagner, Arveiler, Ruidavets. Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: l'étude Mona Lisa. BEH. 2008;49:483–6.

28. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control--its infinite gain! Hypertension. 1990 Dec;16(6):725–30.

29. Kaplan NM. Clinical Hypertension. Williams & Wilkins; 2006.

30. Beaufils M. Hypertension artérielle de l'adulte. MED'COM; 2011.

31. Scragg R. R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. Int J Epidemiol. 1981 Dec;4(10):337–41.

32. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. Hypertension. 1997 Aug;30(2 Pt 1):150–6.

33. Enquselassie F, Dobson AJ, Alexander HM, Steele PL. Seasons, temperature and coronary disease. Int J Epidemiol. 1993 Aug;22(4):632–6.

34. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension Among Young Women. Hypertension. 2008 Nov 1;52(5):828–32.

35. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens. 2011 Apr;29(4):636–45.

36. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. Eur J Epidemiol. 2013 Mar;28(3):205–21.

37. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, 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 Jun;261(6):558–65.

38. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Strongly Related to Systolic Blood Pressure But Do Not Predict Future Hypertension. Hypertension. 2010 Mar 1;55(3):792–8.

39. Margolis KL, Martin LW, Ray RM, Kerby TJ, Allison MA, Curb JD, et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women. Am J Epidemiol. 2012 Jan 1;175(1):22–32.

40. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Hypertens. 2012 Nov;25(11):1215–22.

41. Witham MD, Price RJG, Struthers AD, Donnan PT, Messow C-M, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. JAMA Intern Med. 2013 Oct 14;173(18):1672–9.

42. Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, MacDonald TM, et al. Vitamin D Therapy to Reduce Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension: Randomized, Controlled Trial. Hypertension. 2014 Apr 1;63(4):706–12.

43. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-Term High-Dose Vitamin D3 Supplementation and Blood Pressure in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. Hypertension. 2014 Oct 1;64(4):725–30.

44. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D Therapy in Individuals With Prehypertension or Hypertension: The DAYLIGHT Trial. Circulation. 2015 Jan 20;131(3):254–62.

45. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grubler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial. Hypertension. 2015 Jun 1;65(6):1195–201.

46. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2009 Oct;27(10):1948–54.

47. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002 Jul;110(2):229–38.

48. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. Kidney Int. 2008 Jul;74(2):170–9.

49. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med. 1986 Nov;105(5):649–54.

50. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. Am J Hypertens. 1990 Dec;3(12 Pt 1):903–5.

51. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2010 Sep 6;411(17-18):1354–60.

52. Lind L, Wide L, Sörensen OH, Ljunghall S. An association between mineral metabolism and the renin-aldosterone system in human hypertension. J Hum Hypertens. 1989 Apr;3(2):137–40.

53. Forman JP, Williams JS, Fisher NDL. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. Hypertension. 2010 May;55(5):1283–8.

54. Jespersen B, Randløv A, Abrahamsen J, Fogh-Andersen N, Olsen NV, Kanstrup IL. Acute cardiovascular effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol in essential hypertension. Am J Hypertens. 1998 Jun;11(6 Pt 1):659–66.

55. 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 Mar;25(3):320–5.

56. Saadi HF, Nicholls MG, Frampton CM, Benedict S, Yasin J. Serum 25-hydroxyvitamin D is not related to cardiac natriuretic peptide in nulliparous and lactating women. BMC Endocr Disord. 2009;9:4.

57. Bernini G, Carrara D, Bacca A, Carli V, Virdis A, Rugani I, et al. Effect of acute and chronic vitamin D administration on systemic renin angiotensin system in essential hypertensives and controls. J Endocrinol Invest. 2013 Apr;36(4):216–20.

58. Carrara D, Bernini M, Bacca A, Rugani I, Duranti E, Virdis A, et al. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014 Mar 1;15(1):82–7.

59. Grübler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen N, Schmid J, Ó Hartaigh BWJ, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Plasma Aldosterone and Renin-A Randomized Placebo-Controlled Trial. J Clin Hypertens Greenwich Conn. 2016 Apr 21;

60. Vimaleswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Sep;2(9):719–29.

61. Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 30]. Available from: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-lAdulte.pdf

62. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016 Feb 10;

63. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, Orsini N, Håkansson N, Arnlöv J, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. J Intern Med. 2011 Feb;269(2):211–8.

64. Tiosano D, Schwartz Y, Braver Y, Hadash A, Gepstein V, Weisman Y, et al. The renin-angiotensin system, blood pressure, and heart structure in patients with hereditary vitamin D-resistance rickets (HVDRR). J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2011 Sep;26(9):2252–60.

65. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Mar;81(3):1129–33.

66. Rosecrans R, Dohnal JC. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. - PubMed - NCBI. Clin Biochem. 2014;47(7-8):670–2.

67. Shoben AB, Kestenbaum B, Levin G, Hoofnagle AN, Psaty BM, Siscovick DS, et al. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D concentrations in the cardiovascular health study. Am J Epidemiol. 2011 Dec 15;174(12):1363–72.

68. Mitchell DM, Henao MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie S-AM. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2012 Dec;18(6):914–23.

69. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys. 2007 Apr 15;460(2):213–7.

70. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet Lond Engl. 1982 Jan 9;1(8263):74–6.

71. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3713–20.

72. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. Obes Silver Spring Md. 2012 Jul;20(7):1444–8.

73. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3215–24.

74. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens. 2007 Jul;20(7):713–9.

75. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):626–32.

76. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest. 1985 Oct;76(4):1536–8.

77. Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Gaksch M, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan;97(1):E75–9.

78. Maniero C, Fassina A, Seccia TM, Toniato A, Iacobone M, Plebani M, et al. Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. J Hypertens. 2012 Feb;30(2):390–5.

79. Rossi GP, Ragazzo F, Seccia TM, Maniero C, Barisa M, Calò LA, et al. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. Hypertension. 2012 Aug;60(2):431–6.

80. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. Hypertension. 2013 Aug;62(2):331–6.

81. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 19;45(8):1243–8.

82. Balvers MGJ, Brouwer-Brolsma EM, Endenburg S, de Groot LCPGM, Kok FJ, Gunnewiek JK. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. J Nutr Sci. 2015;4:e23.

83. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911–30.

84. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med. 1998 Mar 19;338(12):777–83.

85. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA. 1999 Apr 28;281(16):1505–11.

86. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet Lond Engl. 1998 Mar 14;351(9105):805–6.

87. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1706S – 9S.

88. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. Am J Clin Nutr. 1990 Jun;51(6):1075–81.

89. Haden ST, Fuleihan GE, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. Calcif Tissue Int. 1999 Apr;64(4):275–9.

90. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E436–46.

91. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1146–52.

92. Zittermann A, Scheld K, Stehle P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. Eur J Clin Nutr. 1998 Jul;52(7):501–6.

93. Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperon A, Kizlansky A. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. Calcif Tissue Int. 2000 Sep;67(3):220–4.

94. Ebeling PR, Sandgren ME, DiMagno EP, Lane AW, DeLuca HF, Riggs BL. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Jul;75(1):176–82.

95. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone. 2002 May;30(5):771–7.

96. Volmer DA, Mendes LRBC, Stokes CS. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the “gold standard” method, and anticipated future directions. Mass Spectrom Rev. 2015 Feb;34(1):2–23.

97. Attente des patients et prescription médicale [Internet]. 1998 [cited 2016 Mar 28]. Available from: http://www.unaformec.org/CDRMG/cederom/bibliome/092_pres.pdf

98. Manson JE, Bassuk SS, Lee I-M, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. Contemp Clin Trials. 2012 Jan;33(1):159–71.

Annexes

Annexe n°1 : Chronique économique du journal américain PR Newswire sur les perspectives de croissances importantes du marché des tests de la vitamine D, dominé par les firmes Abbott Diagnostics, Quest Diagnostics, Diasorin, Roche Diagnostics.

PR Newswire
A UBM plc company

News Solutions Resources Search

News in Focus Business & Money Science & Tech Health & Living Policy & Public Interest People & Culture

Europe Vitamin D Testing Market Analysis 2015-2019 - Key Vendors are Abbott Diagnostics, Biomeriux, Diasorin, Quest Diagnostics, Roche Diagnostics & Siemens Healthcare Diagnostics

Jan 14, 2016, 11:10 ET from Research and Markets

Annexe n°2 : Campagne publicitaire de la marque Vitalchoice soutenue par un Professeur de médecine américain, dont le nom et les titres sont en évidence.

Annexe 3 : Chronique de Nord Pas de Calais matin sur la vitamine D et ses vertus miraculeuses.

NORD PAS DE CALAIS matin

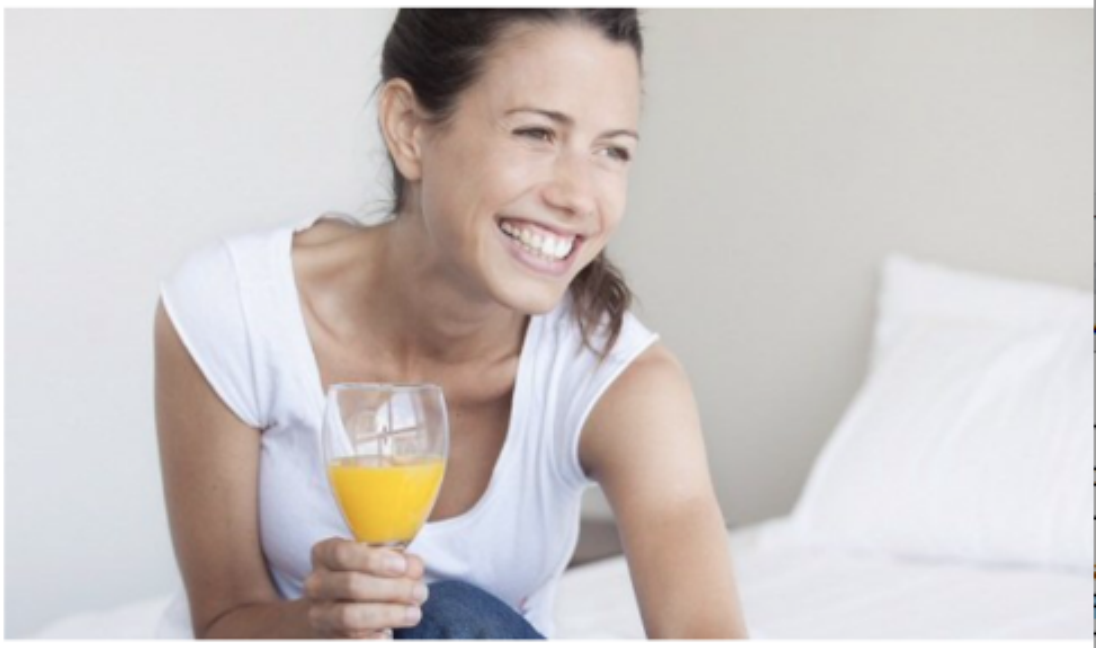
ANIMAUX | CONSO | COUP DE COEUR | CUISINE | EDUCATION | EMPLOI | HANDICA

MIEUX-ÊTRE | NATURE | PSYCHO | REVOIR LES DIRECTS | SANTÉ | SOUVENEZ-VOU

La vitamine D : remède miracle ?

Depuis quelques années, de nombreuses études médicales - a priori sérieuses et indépendantes - présentent la vitamine D comme le remède miracle capable de nous protéger contre "toutes" les maladies de la terre. Le docteur Picquet fait le point dans Nord Pas-de-Calais Matin

Par Emmanuel Pall | Publié le 21/03/2016 | 11:56 , mis à jour le 21/03/2016 | 11:56



© MaxPPP

Annexe n°4 : Chronique du point sur les dangers de la carence en vitamine D.

MENU **Le Point** Santé

Vitamine D : les Britanniques en manque de soleil

Un Anglais sur cinq souffre d'une carence en vitamine D, notamment à cause de la météo capricieuse outre-Manche. Mais les Français ne sont pas en reste...

PAR LE POINT.FR

Publié le 13/08/2015 à 06:49 | Le Point.fr

ABONNEZ-VOUS À PARTIR DE 1€

Le mauvais temps ne met pas seulement de mauvaise humeur ! Il provoque aussi des carences. L'Angleterre est connue pour ses journées pluvieuses et son ciel éternellement couvert. Au-delà des dépressions hivernales, ses habitants, privés de soleil, risquent des carences en vitamine D. C'est déjà le cas pour un Britannique sur cinq. Cette vitamine permet, entre autres, de fixer le calcium sur les os. Le comité consultatif scientifique sur la nutrition (CSN) conseille dans un rapport mis en ligne

19H00	La tique peut transmettre jusqu'à 5 maladies en une morsure !
18H36	Des médecins révèlent avoir aidé des couples homosexuels à avoir...
18H23	Faute de successeur, un médecin cède gracieusement son cabinet sur...
15H23	Santé bucco-dentaire : on peut – encore – mieux faire !
11H39	Ebola : fin de la transmission en Afrique de l'Ouest

Voir toute l'actualité en continu

OFFRE FLASH 48H

-65%

SUR VOTRE ABONNEMENT NUMÉRIQUE

Vite, j'en profite ▸

BOURSE → Voir la page bourse

CAC 40	→ 0,00 %	4329,680
BEL 20	→ 0,00 %	3368,900
AEX-INDEX	→ 0,00 %	437,490
PSI 20	→ 0,00 %	5098,140

Annexe n° 5 : Chronique de France soir sur les dangers de la carence en vitamine D.

ALIMENTATION ET SANTÉ

Pourquoi la carence en vitamine D est dangereuse pour la santé

Les Français manquent de vitamine D, selon une étude publiée ce mardi. Pourtant cette vitamine, apportée surtout par le soleil, est connue pour son rôle dans la prévention de nombreuses maladies.

Une exposition raisonnable au soleil permet de synthétiser la vitamine D
AFP/VIRGINIE LEFOUR / BELGA / AFP

Publié : 24/04/12 - 17h54
Mis à jour : 12/01/16 - 15h48

A+ A-

ET AUSSI :

- Vitamine D : Qu'est ce que cette vitamine liposoluble ?
- Hypertension: La sieste est bénéfique pour la santé
- Le régime sans gluten n'aurait aucun intérêt pour la santé

Annexe n°6 : Chronique du magazine femme actuelle sur les dangers du manque de vitamine D sur le système cardiovasculaire.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée si j'y manque.