



# Vitamine D et hypertension : quel lien ?



Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 2022-6

**O. Phan**  
**M. Burnier**

Dr Olivier Phan et Pr Michel Burnier  
Division de néphrologie et  
Consultation d'hypertension  
Département de médecine interne  
CHUV, 1011 Lausanne  
Olivier.Phan@chuv.ch,  
Michel.Burnier@chuv.ch

## Vitamin D and hypertension, is there a link ?

The renin-angiotensin system plays an important role in the regulation of blood pressure. Recent research in mouse indicates that 1,25(OH)<sub>2</sub>D interacts with the renin-angiotensin system by decreasing the expression of the gene encoding renin. Thus, an adequate vitamin D level may be important for decreasing the cardiovascular risk associated with a high blood pressure. In this article, the link between vitamin D and the cardiovascular system is discussed in the light of most recent scientific data.

Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Récemment, des modèles expérimentaux ont mis en évidence que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D interagit avec le système rénine-angiotensine en diminuant l'expression du gène codant pour la rénine. Ainsi, un niveau de vitamine D adéquat pourrait être important pour diminuer le risque cardiovasculaire lié à l'hypertension artérielle. Le but de cet article est de discuter les données les plus récentes sur la relation entre la vitamine D et le système cardiovasculaire.

## INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) représente une cible privilégiée pour limiter la progression des maladies cardiovasculaires. Un encouragement politique et socio-économique, sans précédent, en direction du corps de santé et de la population pour identifier les facteurs associés à l'HTA sont tangibles : programme de lutte contre le tabagisme, réduction pondérale, réduction du contenu en sel des aliments, valorisation de

l'activité physique. L'hypothèse d'un rôle de la vitamine D (vit D) dans l'homéostasie de la pression artérielle est récente et sa place au même titre que d'autres facteurs de risque cardiovasculaire fait l'objet d'un débat passionnant que nous aimerions discuter dans cet article.

## BESOINS EN VITAMINE D

Historiquement, la vit D était désignée comme un terme générique rassemblant l'ensemble des sécostéroïdes ayant une activité antirachitique. En 1919, le rachitisme pouvait être guéri par l'exposition à la lumière d'une lampe à mercure ou par l'ingestion d'huile de foie de morue ; en 1921, MacCallum parvenait à extraire de l'huile de foie, une substance différente de la vitamine A qu'il appela la vit D. La vit D possède une double origine, elle est apportée par l'alimentation et synthétisée par l'organisme au niveau de la peau. Au niveau de la peau, sous l'action de la lumière, la pré-vit D<sub>3</sub> est synthétisée à partir de la forme 7-déhydrocholestérol en vit D<sub>3</sub> (cholécalférol). Au niveau du foie, la vit D<sub>3</sub> est convertie en 25(OH)D<sub>3</sub> (calcidiol). Elle est hydroxylée au niveau des reins en un métabolite très actif sous forme 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxycholécalférol, calcitriol). Cette hydroxylation est stimulée de façon prépondérante par la parathormone (PTH). Dans le rein, une autre hydroxylation peut avoir lieu sous l'action d'une 24-hydroxylase aboutissant à la formation d'une 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dont l'action biologique reste controversée. La vit D assure alors une fonction cardinale dans l'homéostasie du calcium en modulant sa réabsorption au niveau de l'intestin, son élimination par les reins et en mobilisant le calcium à partir de l'os en cas d'apport calcique insuffisant. L'effet de la vit D est assuré par l'intermédiaire d'un récepteur à la vit D ubiquitaire, qui appartient à la super famille des récepteurs nucléaires. La vit D pénètre dans la cellule cible et se lie à un récepteur spécifique. Le complexe vitamine récepteur pénètre dans le noyau et induit la synthèse d'un acide ribonucléique messager à partir d'un promoteur se situant



sur le gène cible. Cette répartition ubiquitaire du récepteur à la vit D serait à l'origine de plusieurs effets physiologiques bien au-delà de la seule fonction de régulation du métabolisme du calcium. Aussi, certaines associations entre un déficit en vit D par un défaut d'hydroxylation ou du récepteur et d'autres pathologies sont reconnues ou soupçonnées (tableau 1).<sup>1,2</sup> Les besoins vitaminiques varient selon l'âge et la situation physiologique (tableau 2). Chez le nourrisson, la prévention du rachitisme nécessite de 1000 à 2000 UI/j (25 à 50 µg/j). Chez l'adolescent, les concentrations en calcidiol sont souvent basses témoignant d'un besoin accru lors de la période d'accélération de croissance, soit 1000 UI/j. Chez la femme enceinte et allaitante, les besoins sont également augmentés. Les aliments ne sont en général pas supplémentés en vit D; un bon statut vitaminique est à assurer pour éviter l'hypocalcémie néonatale. Chez le sujet de plus de 60 ans, la carence vitaminique est fréquente comme en témoigne la diminution du calcidiol circulant et nécessite un apport d'au moins 800 UI/j de vit D associé à 1,2 g/j de calcium élément.<sup>3</sup> Les sujets âgés en institution ont presque toujours une carence en vit D liée à de multiples facteurs: une diminution des apports, une exposition au soleil restreinte, une capacité de synthèse vitaminique affaiblie, une hydroxylation hépatique diminuée, une hydroxylation rénale faible liée à une diminution de la fonction rénale (*aging kidney*).

#### Tableau 1. Fonctions de la vitamine D

- Homéostasie du calcium
- Contrôle de la différenciation cellulaire et diminution du risque oncologique
- Stimulation de l'immunité innée et inhibition d'une auto-immunité
- Sécrétion d'insuline
- Régulation de la pression artérielle

#### Tableau 2. Situations à risque pour le développement d'une carence en vitamine D

- Allaitement au sein exclusif chez le nourrisson
- Peau noire: diminution de synthèse de vitamine D au niveau de la peau/peau claire
- Age avancé en institution
- Recouvrement vestimentaire total
- Syndrome de malabsorption
- Maladie inflammatoire intestinale: maladie de Crohn
- Obésité
- Insuffisance rénale chronique

## VITAMINE D, SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE: APPORTS DES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

En raison de la découverte de récepteurs intracellulaires à la vit D au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux, des cellules juxtaglomérulaires rénales et des cellules endothéliales, le rôle de la vit D dans la régulation de la pression artérielle a été exploré dans plusieurs modèles in vivo et in vitro. Ainsi, dans un modèle de rat hyper-

tendu, l'administration de vit D a permis de diminuer la pression artérielle.<sup>4</sup> Récemment, dans un modèle de souris invalidé pour le récepteur à la vit D, Li et coll. ont mis en évidence une augmentation de l'expression du mRNA de la rénine avec l'apparition d'une HTA et d'une hypertrophie cardiaque.<sup>5</sup> De surcroît, les mêmes auteurs ont mis en évidence que l'effet de la vit D sur l'expression de la rénine au niveau des cellules juxtaglomérulaires diminuait la transcription de la rénine.<sup>5</sup> De façon intéressante, l'inhibition de la rénine s'accompagnerait pour certains analogues de la vit D d'une absence d'hypercalcémie.<sup>6</sup> Néanmoins, d'autres travaux, toujours dans un modèle de souris invalidé pour le récepteur à la vit D, ont montré des résultats contradictoires. Ces souris développaient une hypertrophie cardiaque sans augmentation significative de l'activité de la rénine plasmatique ou de la pression artérielle, suggérant ainsi que la vit D pouvait avoir une action directe sur le cardiomyocyte, indépendamment de la rénine; cependant, en raison d'un faible nombre de souris, cette hypothèse devrait être confirmée par d'autres études.<sup>7</sup>

L'activation des cellules musculaires lisses et la modification de leur phénotype (passage d'un phénotype musculaire à celui d'ostéoblastes) par la vit D ont été bien démontrées comme pouvant jouer un rôle crucial dans la progression de l'athérosclérose et des calcifications vasculaires.<sup>8</sup> Il apparaît que le paricalcitol et le calcitriol influencent négativement l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération des cellules musculaires lisses humaines et pourraient ainsi avoir un effet bénéfique qui reste à confirmer.<sup>9</sup>

## DE LA RECHERCHE EXPÉRIMENTALE AU LIT DU PATIENT

### Vitamine D et risque cardiovasculaire

Plusieurs études cliniques suggèrent une association entre un déficit en vit D et la mortalité cardiovasculaire.<sup>2</sup> Elles semblent indiquer qu'un déficit en vit D est associé à la progression de l'athérosclérose au même titre que d'autres facteurs cardiovasculaires traditionnels. Martins et coll. ont examiné l'association entre la concentration de 25-hydroxyvitamine D et les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire chez environ 15 000 adultes de plus de vingt ans aux Etats-Unis.<sup>1</sup> La concentration de 25-hydroxyvitamine D était significativement plus basse chez les participants avec un âge supérieur à 60 ans, chez les femmes, les minorités ethniques, les obèses, et chez les patients souffrant de diabète et d'HTA. Le risque de présenter une HTA (odds ratio [OR], 1,30), un diabète (OR, 1,98), une obésité (OR, 2,29) ou une hypertryglycémie (OR, 1,47) était plus élevé chez les sujets présentant un taux de 25-hydroxyvitamine D bas (comparaison du premier et du quatrième quartile des taux de vit D).<sup>1</sup>

### Vitamine D et hypertension

Le blocage du système rénine-angiotensine est maintenant bien reconnu dans le traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque congestive.<sup>10</sup> Plusieurs études épidémiologiques rapportent une relation inverse entre la concentration sérique de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et la pression arté-



rielle, relation qui peut s'expliquer par les données récentes montrant que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  diminue l'expression de la rénine. Une faible exposition de la peau au soleil est associée à une plus grande prévalence de l'HTA et inversement, une exposition aux ultraviolets B diminue la pression artérielle.<sup>11-13</sup> Deux études prospectives récentes ont étudié l'association inverse entre la concentration plasmatique de 25-hydroxyvitamine D et le risque d'HTA chez 613 hommes et 1198 femmes non hypertendus pendant quatre à huit ans.<sup>14</sup> Pendant les quatre années de suivi, le risque relatif de l'incidence de l'HTA parmi les hommes avec un taux sérique de vit D insuffisant ( $< 15$  ng/ml) comparé à ceux avec un taux  $> 30$  ng/ml était de 6,13 (intervalle de confiance à 95%: 1-37,8). Chez les femmes, le risque était de 2,67 (intervalle de confiance à 95%: 1,05-6,79). Cette association ne signifiait pas pour autant un lien de cause à effet entre les deux paramètres.

Quelle est l'influence d'une supplémentation de vit D sur la pression artérielle? Dans une étude randomisée contrôlée de 148 femmes (d'âge moyen  $74 \pm 1$  an), la combinaison de 1 600 UI/jour de vit D associée à 800 mg/jour de calcium pendant huit semaines diminuait significativement la pression artérielle systolique par rapport à la prise de calcium seul; mais la prescription de vit D seule à 400 UI/jour ou d'une dose unique de 100 000 UI ne réduisait pas la pression artérielle.<sup>15</sup> Trois grandes études de cohorte n'ont pas montré de diminution de l'incidence de l'HTA parmi ceux consommant plus de 1000 UI/jour ou moins de 200 UI/jour de vit D; néanmoins, ces études présentaient un certain nombre de limitations si bien qu'une clarification par des études futures sera nécessaire. Les problèmes principaux relevés dans ces études sont le suivi par une méthode d'automesure de pression artérielle par les patients et l'absence de régime strict permettant un contrôle de l'apport alimentaire en vit D.<sup>16</sup>

### Analogues de la vitamine D, insuffisance rénale et pression pulsée

La pression pulsée est calculée comme la différentielle de la pression artérielle systolique et diastolique. Elle reflète l'état des gros troncs artériels, une perte de l'élasticité de l'aorte est responsable d'une augmentation de la pression pulsée. Dans l'insuffisance rénale chronique, les patients développent une athérosclérose accélérée, une calcification de la média des vaisseaux, une réduction de la compliance vasculaire conduisant à une augmentation de la pression pulsée.<sup>17</sup> Les analogues de la vit D comme le

paricalcitol et le calcitriol sont employés couramment pour traiter l'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale chronique. Teng et coll., dans une étude rétrospective de 36 mois, ont mis en évidence une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par des analogues de la vit D et particulièrement par le paricalcitol indépendamment du taux de la PTH et de la calcémie.<sup>18</sup> Cet avantage serait lié au fait que le paricalcitol n'augmente pratiquement pas la calcémie contrairement au calcitriol utilisé dans le groupe contrôle. Néanmoins, une étude prospective randomisée se justifierait afin de clarifier un tel bénéfice. En revanche, un excès de vit D chez les patients en insuffisance rénale chronique conduit au risque immédiat de l'hypercalcémie et dans un second temps à une hyperphosphatémie, une augmentation du produit phosphocalcique à l'origine cette fois-ci d'une calcification des vaisseaux.

### CONCLUSION

Un nombre croissant d'études expérimentales investit aujourd'hui le rôle de la vit D sur le système cardiovasculaire indépendamment ou non de son effet sur la calcémie. Il semble que la vit D pourrait jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle mais son rôle exact mérite d'être encore exploré. Aujourd'hui, l'intérêt de la vit D reste limité au traitement de l'ostéoporose et de l'hyperparathyroïdisme secondaire chez l'insuffisant rénal. Dans le futur, il est possible que l'on attache plus d'importance aux taux de vit D, en particulier chez les personnes âgées. Chez ces personnes à risque, le traitement d'une carence en vit D pourrait avoir un impact positif sur l'élasticité des vaisseaux et secondairement sur le risque cardiovasculaire. ■

#### Implications pratiques

- > Le dépistage d'un déficit en vitamine D est recommandé chez les patients à risques: nourrisson, femme enceinte, personne en institution
- > Tenir compte de la situation clinique lors des apports en vitamine D pour éviter tout risque d'intoxication en particulier dans le cas de l'insuffisance rénale chronique
- > La place de la vitamine D dans le traitement de l'hypertension artérielle devra être confirmée dans l'avenir et un traitement ne peut être actuellement recommandé de façon systématique

#### Bibliographie

- 1 Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
- 2 Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
- 3 Gloth FM, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:822-8.
- 4 Borges AC, Feres T, Vianna LM, et al. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999;34:897-901.
- 5 \*\* Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
- 6 Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:59-66.
- 7 Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521-4.
- 8 \* Moe SM, Duan D, Doehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003;63:1003-11.
- 9 Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006;186:20-8.



**10 \*** Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. *Kidney Int Suppl* 1998;68: S107-11.

**11** Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.

**12** He J, Klay MJ, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke* 1995;26:2222-7.

**13** Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.

**14** Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.

**15** Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.

**16** Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, et al. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: Results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005;46:676-82.

**17** Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, et al. Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension* 2007;49:1278-84.

**18 \*\*** Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**