

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad DAHLEB Blida-1
Faculté de Médecine
Département de la Pharmacie



Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie
THEME :

Effet de la supplémentation en vitamine D chez les patients hypertendus traités non contrôlés

Présenté par :

-REZRAZI Zineb

-RAHMANI Asmaa

Jury d'évaluation :

Présidente de jury : **Pr ABDI. S** Professeur en Biochimie. Chef de service de Laboratoire central. Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.

Examinatrice : **Pr BENAZIZ. O** professeur en pharmacie galénique. Chef de département de pharmacie. Faculté de médecine. Université SAAD DAHLEB. Blida 1

Encadré par :

Dr BENNOUAR S. Maitre de conférences B en Biochimie Hôpital Frantz Fanon. CHU Blida.

Année universitaire 2021-2022

REMERCIEMENTS :

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et
miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience
d'accomplir ce Modeste travail*

*À notre promotrice **Dr. BENNOUAR .S** qui a proposé le thème de
cette thèse. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous
votre direction, nous vous remercions de nous avoir guidés. Nous vous
remercions également pour
votre disponibilité et la qualité de vos conseils.*

*Nous tenons également à remercier mesdames les membres de
jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger
notre soutenance :*

***PR. ABDI .S** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre
profond respect.*

*A **Pr BEAZIZ .O** d'avoir bien voulu
évaluer et examiner notre travail, veuillez croire en
l'expression de notre vive reconnaissance et de notre
respectueuse gratitude.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à **Pr BACHIR CHERIF** et à tous le
personnel du service Médecine interne
Franz fanon, veuillez trouver ici le témoignage de notre
gratitude et nos sincères remerciements.*

*Et enfin, nos sincères remerciements à tous ceux qui ont
contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

Dédicace :

À mon cher père **Abdelkader**, que Dieu ait pitié de lui.

Je suis reconnaissante pour ton amour, tes encouragements et ton soutien

Merci pour ta confiance qui m'a toujours donné de la force

Sans toi, je ne serais pas où je suis aujourd'hui; Ce travail est le résultat de ton travail acharné, de tes grands sacrifices et de ta patience. Merci papa, que Dieu t'emmène dans son vaste paradis.

À ma très chère mère **Zoubida**

Source inépuisable de tendresse, d'amour et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand soutien moral. Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.

À mes chers **frères** et mes chères **sœurs**

Merci de m'avoir supporté toute au long des périodes préparatoires et des examens. Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie

À ma chère tante **khdidja**

*Merci de m'avoir supporté toute au long de la période de mes études
Merci de ton soutien et de ta patience
Ce travail est le symbole de mes profonds sentiments et mon immense gratitude à tout l'amour que tu m'avais offert*

A tous mes amies mes collègues, a tous ceux qui par un mot m'ont procuré du courage.

Zineb

Dédicace :

Du profond de mon cœur je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

*A mon père **Rabah***

Qui m'a donné la force, l'affection et le courage pour surmonter toutes les entraves.

Merci Papa pour le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

*A ma chère mère **Khadîdja F.Zahra***

Aucune expression ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour ma construction et mon bien être.

Merci Maman pour votre patience illimitée, qu'Allah, le tout puissant vous préserve et vous procure santé et longue vie.

*A ma Chère sœur **Amina** et **son mari** qui ont été ma deuxième famille, qui m'ont soutenu et m'ont épaulé le long de mes études.*

Merci pour votre accueil et votre générosité, je vous transmets à travers ce modeste travail toutes mes reconnaissances et mon respect.

*A mes **chères sœurs** qui m'ont encouragé, par tous les moyens, Vous êtes ma source inépuisable de bonheur et d'énergie, votre présence dans ma vie est ma fierté.*

*A mes deux frères **EL Kacem** et **Mhamed***

Merci pour votre confiance en moi et merci d'être toujours à mes côtés, vous avez donné du gout et du sens à notre vie en famille.

*A ma chère nièce **Latifa***

Tu étais et tu resteras ma plus chère amie, ma vie ne serait pas aussi magique sans ta présence et ton amour.

*A mes Chers **neveux** et **nièces***

Merci d'exister dans ma vie, Je Vous aime énormément.

Je dédie également ce travail à Ma famille, Mes amis, Mes enseignants, Mes professeurs et tous ceux qui m'aiment.

Asmaa

TABLE DE MATIERES :

REMERCIEMENTS

Dédicace

Liste des abréviations

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction : 1

Revue de la littérature

CHAPITRE I : La vitamine D 2

1. Définition : 3

1.1. structure : 3

1.2. Origine : 3

2. Métabolisme de la vitamine D : 5

2.1. L'absorption intestinale de la vitamine D : 5

2.2. Activation de la vitamine D : 5

3. Stockage : 8

4. Catabolisme: 9

5. Mécanisme de régulation : 9

6. Mode d'action : 9

7. Rôle de la vitamine D dans l'organisme : 10

7.1. Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux : 10

7.2. Rôle extra osseux : 11

8. Evaluation du statut vitaminique D : 15

8.1. Méthodes d'évaluation : dosage de la vitamine D : 15

8.2. Valeurs de référence : 16

9. l'insuffisance en vitamine D : 16

10. Facteurs influençant le statut en vitamine D : 17

11. Causes de la carence en vitamine D : 18

12. Epidémiologie de l'insuffisance en vitamine D : 19

13. Recommandations : 22

Chapitre II : l'hypertension artérielle 26

1. Définition de l'hypertension artérielle (HTA) : 27

2. Epidémiologie : 27

2-1 Dans le monde : 27

2-2 En Algérie : 28

3. Facteurs de risque :.....	28
3-1 Facteurs non modifiables :.....	28
3-2 Facteurs modifiables :.....	29
4. Physiopathologie :.....	30
5. Complications :.....	33
6. Diagnostic :.....	33
7. Traitement :.....	34
Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA :.....	36
1. Système rénine angiotensine :.....	37
2. Relation vitamine D et PTH :.....	39
3. Action de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires :	40
4. La vitamine D et calcification vasculaire :.....	41
5. Le VDR exprimé au niveau des cardiomyocytes et son relation avec l'HTA :.....	43
Partie pratique	
1. Objectifs :	45
2. Méthodologie :.....	46
3. Résultats :.....	52
4. Discussion :.....	65
5. Conclusion :.....	73
Bibliographie :.....	I
Annexes :.....	VI
Résumé :.....	IX

Liste des abréviations:

1, 25(OH) 2D3: 1.25 dihydroxyvitamine D3

25(OH) D: 25-hydroxyvitamine D

ACE: Angiotensin converting enzyme

ADH: Antidiuretic hormone

AF: Aminophénazone

AG: Acide gras

AHC : Antihypertenseur central

ANOVA : Analyse of variance

ARAII : Antagoniste de l'angiotensine II

AT II : Angiotensine II

AVC : Accident vasculaire cérébral

BB : Bétabloquant

CaT1: Calcium transporter1

CL : Chromatographie liquide

CO2 : Anhydride carbonique

CV : Coefficient de variation

CYP3A4: Cytochrome P3A4

CYP24A1: Cytochrome P24A1

CYP27A1: Cytochrome P27A1

CYP27B1: Cytochrome P27B1

CYP2J2: Cytochrome P2J2

CYP2R1: Cytochrome P2R1

DBP: Dysplasie bronchopulmonaire

DCPS: Diclorophénolsulfonate

DU: Diurétique

ERp57: Endoplasmic reticular protein 57

FAN : Facteur natriurétique auriculaire

FC : Fréquence cardiaque

FGF23: Fibroblast Growth factor

GRP58: Glucose regulating protein

GLDH: Glutamate déshydrogénase

H2O2: Eau oxygénée

HDL: High-densitylipoprotein

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

HTA : Hypertension artérielle

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IC : Insuffisance cardiaque

IC : Inhibiteur calcique

IDM: Insuffisance de myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

LDL: Low density lipoprotein

MS : Spectrométrie de masse

NAD+ : Nicotinamide adénine dinucléotide

NADH : Hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide

NH3+ : Ion ammoniac

OMS : Organisation mondiale de santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAL : Phosphatase alcaline

PAS : Pression artérielle systolique

PDIA3: Protein disulfide isomerase family A member 3

PG: Prostaglandine

POD : Peroxydase

PTH : Hormone parathyroïdienne.

RVP : Résistance vasculaire périphérique

RXR : Récepteur X des rétinoïdes

SAHA : Société algérienne de l'hypertension artérielle

SPR : Réceptacle à phase solide

SRA : System reninangiotensin.

SRAA: System renin angiotensin aldosterone

UV: Ultraviolet

VEG: Vascular Endothelial GrowthFactor.

LISTE DES FIGURES :

Partie théorique :

Figure 1 : Schéma de synthèse de la vitamine D.

Figure 2 : Différences structurelles entre vitamine D3 et D2 et leurs métabolites.

Figure 3 : Régulation de l'activation rénale de la vitamine D.

Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D.

Figure 5 : Métabolisme et actions endocrines et autocrines de la vitamine D.

Figure 6 : Absorption digestive du calcium et phosphate.

Figure 7 : Réabsorption du calcium au niveau du tube distal du rein.

Figure 8 : Actions biologique de la vitamine D.

Figure 9 : Schéma montrant l'intervention du SRAA dans la régulation de la pression artérielle.

Figure 10 : Système rénine angiotensine.

Figure 11 : La régulation endocrinienne du métabolisme du phosphate.

Figure 12 : Processus physiopathologique simplifié de l'insuffisance rénale chronique.

Partie pratique :

Figure 1 : Répartition des patients en fonction de sexe.

Figure 2 : Répartition des patients en fonction de monothérapie.

Figure 3 : Répartition des patients en fonction de bithérapie.

Figure 4 : Répartition des patients en fonction de trithérapie.

Figure 5 : Modifications des valeurs de pression artérielle systolique en fonction de statut en vitamine D.

Figure 6 : Modifications des valeurs de pression artérielle diastolique en fonction de statut en vitamine D.

Figure 7 : Modifications des valeurs de fréquence cardiaque en fonction de statut en vitamine D.

Liste des Tableaux :

Partie théorique :

Tableau 1 : Principales sources alimentaires de vitamine D3.

Tableau 2 : Estimation de la 25OHD moyenne de la population générale dans différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge et région.

Tableau 3 : Résumés des résultats d'étude d'Oran.

Tableau 4 : Besoins quotidiens en 25(OH) D recommandés selon l'âge.

Tableau 5 : Principales sources alimentaires de vitamine D.

Tableau 6 : Recommandations 2012 de supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent selon le Comité de la nutrition de la Société française de pédiatrie.

Tableau 7 : Les déterminants de la pression artérielle et leurs caractéristiques.

Tableau 8 : Les antihypertenseurs et les conditions cliniques de leur utilisation.

Partie pratique :

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge moyen.

Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques chez la population de l'étude.

Tableau 3 : Répartition des patients selon l'obésité.

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction de tabagisme.

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'activité physique.

Tableau 6 : Répartition des patients selon la présence de diabète.

Tableau 7 : Répartition des patients selon la présence d'hypercholestérolémie.

Tableau 8 : Répartition des patients selon la présence d'hypertriglycéridémie.

Tableau 9 : Répartition des patients selon la présence d'IC.

Tableau 10 : Répartition des patients selon les antécédents d'AVC.

Tableau 11 : Paramètres hémodynamiques des patients.

Tableau 12 : Répartition de population en fonction de statut en vitamine D.

Tableau 13 : Valeurs moyennes de la vitamine D chez la population étudiée.

Tableau 14 : Caractéristiques biologiques des patients.

Tableau 15 : Analyse de la corrélation entre les paramètres hémodynamiques et la vitamine D.

Tableau 16 : Comparaison de pression artérielle systolique en fonction du statut en vitamine D.

Tableau 17 : Comparaison de pression artérielle diastolique en fonction du statut en vitamine D.

Tableau 18 : Répartition des patients en fonction de FC et des taux de vitamine D.

Tableau 19 : Comparaison des chiffres tensionnels avant et après supplémentation en vitamine D.

Tableau 20 : Comparaison des chiffres tensionnels avant et après supplémentation en cas d'une monothérapie.

Tableau 21 : Comparaison des chiffres tensionnels avant et après supplémentation en cas d'une bithérapie.

Tableau 22 : Comparaison des chiffres tensionnels avant et après supplémentation en cas d'une trithérapie.

Introduction

Introduction :

La vitamine D a fait l'objet de nombreux travaux récents sur son association avec l'apparition, l'amélioration ou l'aggravation de nombreuses maladies.

Son importance est représentée non seulement par ses effets squelettiques, mais aussi par ses effets extra squelettiques qui s'expliquent par la présence de son récepteur (VDR), et de l'enzyme responsable de son activation (α -1 hydroxylase), dans la plupart des tissus de l'organisme [1].

De nombreux experts considèrent qu'une concentration < 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) correspond à une carence en vitamine D et qu'une concentration de 20-30 ng/mL (soit 50—75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D [2].

La carence en vitamine D est très fréquente dans le monde, un milliard sont touchés, dont la plupart sont des femmes [3].

Cette carence est reconnue comme un problème croissant de santé publique en raison de ses conséquences osseuses, en outre ses complications sur le système cardiovasculaire dont la prévalence augmente de façon considérable dans le monde entier.

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par l'élévation persistante des chiffres tensionnels au-delà de 140/90 mm Hg. Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) des millions de décès chaque année sont attribuables à l'élévation de la pression artérielle et ses complications cardiovasculaires, souvent fatales [4].

L'HTA nécessite un dépistage précoce, une prise en charge adéquate et une surveillance continue des différents paramètres biologiques et pousse les chercheurs à condenser les études qui servent à investiguer l'origine et la relation entre l'hygiène de vie et son apparition [5].

En raison de la découverte de récepteur intracellulaires de la vitamine D (VDR) et de son enzyme d'activation (1- α -hydroxylase) 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*. D'où notre étude qui est basée sur la relation entre la vitamine D et l'HTA, et qui a comme objectif l'évaluation de l'effet de supplémentation en vitamine D chez une population de patients hypertendus traités et suivis en consultation externe au niveau du service de médecine interne du CHU de Blida, détermination de la prévalence du déficit en vitamine D chez ces patients, étude de la corrélation entre la vitamine D et les chiffres tensionnels et comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques en fonction du statut en vitamine D.

Revue de la littérature :

CHAPITRE I : La vitamine D

Chapitre 1: La vitamine D

1. Définition :

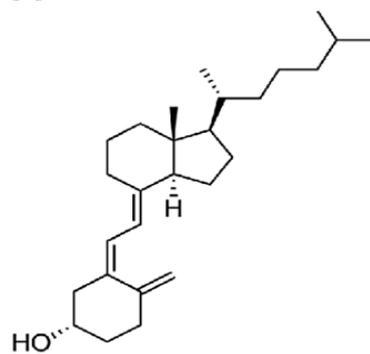
Théoriquement, la vitamine D ne doit pas être considérée comme une vitamine “définie comme produit vital que l’organisme ne peut produire” car sa synthèse s’effectue également dans la peau sous l’effet de l’insolation. Cette vitamine est en fait une hormone stéroïde en raison de sa structure chimique et aussi de son mode d’action [6].

1.1. structure :

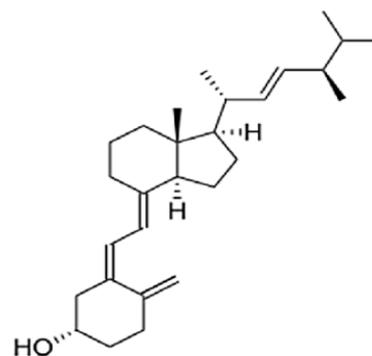
La vitamine D également appelée calciférol, est un sécostéroïde qui se présente sous deux formes : la vitamine D2 d’origine végétale ou ergocalciférol, et la vitamine D3 d’origine animale ou cholécalciférol. Bien que leurs structures de chaîne latérale diffèrent, elles partagent leur noyau, ainsi que leur métabolisme.

La vitamine D2 a un groupement méthyl sur le carbone 14 et une double liaison supplémentaire entre les carbones 22 et 23, mais leurs noyaux sont les mêmes : un dérivé du noyau cyclophénantrénique, dont la liaison 9,10 du cycle B est rompue [7]. Les deux sont des vitamines liposolubles, solubles dans les graisses et l’alcool mais insolubles dans l’eau.

La vitamine D est une molécule stable jusqu’à 38°C, et dégradée par la lumière et l’oxygène [8].



Cholécalciférol



Ergocalciférol

1.2. Origine :

Contrairement à d’autres vitamines qui ne sont apportées que par l’alimentation, la vitamine D a une double source : exogène, qui correspond à l’apport alimentaire et endogène, résultant d’une néosynthèse intervenant au niveau de l’épiderme.

Source exogène :

La vitamine D2 ou ergocalciférol, qui est principalement produite par les végétaux et les champignons et la forme d’origine animale de la vitamine D3 ou cholécalciférol. Peu d’aliments contiennent de la vitamine D3. On la trouve principalement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d’œuf ou encore dans le foie. La vitamine D3 est également présente naturellement en petite quantité dans le lait, le jus d’orange, le pain ou les céréales [9].

Chapitre 1: La vitamine D

Tableau 1 : Principales sources alimentaires de vitamine D3[9].

Aliments	Vitamine D3 (µg/100 g)	Vitamine D3 (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, hareng, anchois	12-20	480-800
Sardine, maquereau	8-12	320-480
Thon	4-7	160-280
Foie de veau	2-3	80-120
Jaune d'œuf	2-3	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-1,5	24-60

Source endogène (biosynthèse de la vitamine D):

La principale source de vitamine D3 est la synthèse endogène qui se déroule au niveau de l'épiderme, après exposition aux rayons ultraviolets B (UVB) fournis par l'ensoleillement. Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol, un intermédiaire de synthèse du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. L'énergie fournie par les rayons UVB permet sa transformation en pré-vitamine D3, qui est rapidement transformée sous l'effet de la chaleur en vitamine D3, libérée dans la circulation. La synthèse de cette vitamine D est étroitement liée à l'exposition solaire [9].

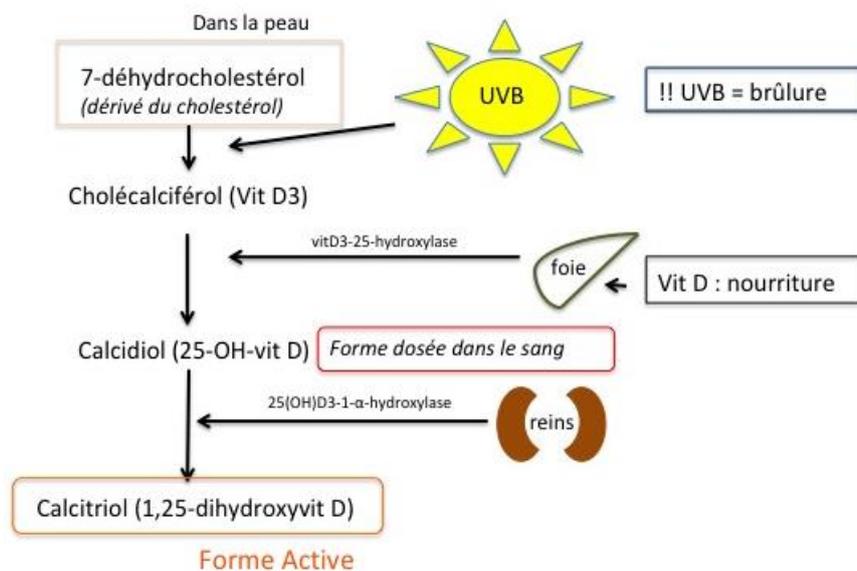


Figure 1: Schéma de synthèse de la vitamine D [10].

Chapitre 1: La vitamine D

2. Métabolisme de la vitamine D :

La vitamine D (D2 ou D3) doit être transformée au niveau hépatique puis rénal pour devenir active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles.

Les vitamines D2 et D3 ont un métabolisme sensiblement identique et dépendant des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme [9] .

2.1. L'absorption intestinale de la vitamine D :

L'absorption digestive de vitamine D a lieu dans l'intestin grêle au sein de micelles constituées de sels biliaires et de monoglycérides. Il s'agit d'une absorption lente et non saturable[11].

La vitamine D alimentaire est incorporée dans des micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Les transporteurs de cholestérol sont impliqués dans cette absorption. Par conséquent, CD36, NPC1L1 et SR-B1 sont également impliqués dans l'absorption de la vitamine D[9].

2.2. Activation de la vitamine D :

Après absorption, le transport plasmatique de la vitamine D alimentaire semble dépendre principalement de son incorporation dans les chylomicrons, où la vitamine D est transportée vers le foie[9].

La vitamine D néosynthétisée semble être très majoritairement liée à la VDBP (vitamine D binding protein). La VDBP est une 2-globuline synthétisée par le foie. Elle appartient à la famille génique de l'albumine, de l'alpha-foetoprotéine et de l'afamine. Cette protéine lie la vitamine D et constitue son principal transporteur plasmatique[9].

2.2.1. Activation hépatique :

Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la VDBP, la vitamine D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxy vitamine D (25(OH)D) qui a une demi-vie longue (3 à 4 semaines). Cette hydroxylation peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le *CYP2R1*, le *CYP27A1*, le *CYP3A4* et le *CYP2J2*. Cependant, le *CYP2R1* qu'il s'agit de 25 hydroxylase semble être l'enzyme clé[9].

Chapitre 1: La vitamine D

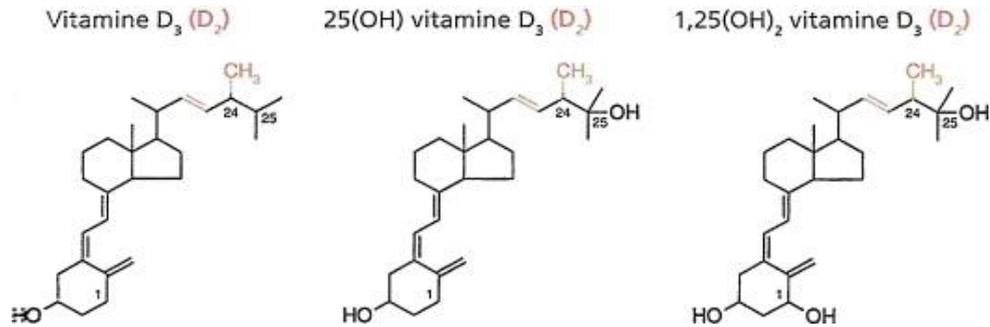


Figure 2 : différences structurales entre vitamine D3 et D2 et leurs métabolites [12].

2.2.2. Activation rénal :

Après cette première hydroxylation qui est assurée sur le carbone 25 et qu'est très peu régulée (ainsi plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on fait de la 25(OH)D). La 25(OH)D circule dans le sang, majoritairement liée à la VDBP.

Ce complexe VDBP-25(OH) D est endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal, après filtration glomérulaire, par une protéine de surface appelée mégaline. A ce niveau la 25(OH)D est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 α -hydroxylase, pour faire de la 1,25 dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demi-vie est courte (environ quatre heures)[11]. L'hydroxylation par la 1 α -hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. Elle est stimulée en particulier par la PTH et inhibée par le FGF23 et le calcitriol lui-même. Elle permet de produire la 1,25(OH)₂D « hormone » qui passe dans le sang et va agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules [11].

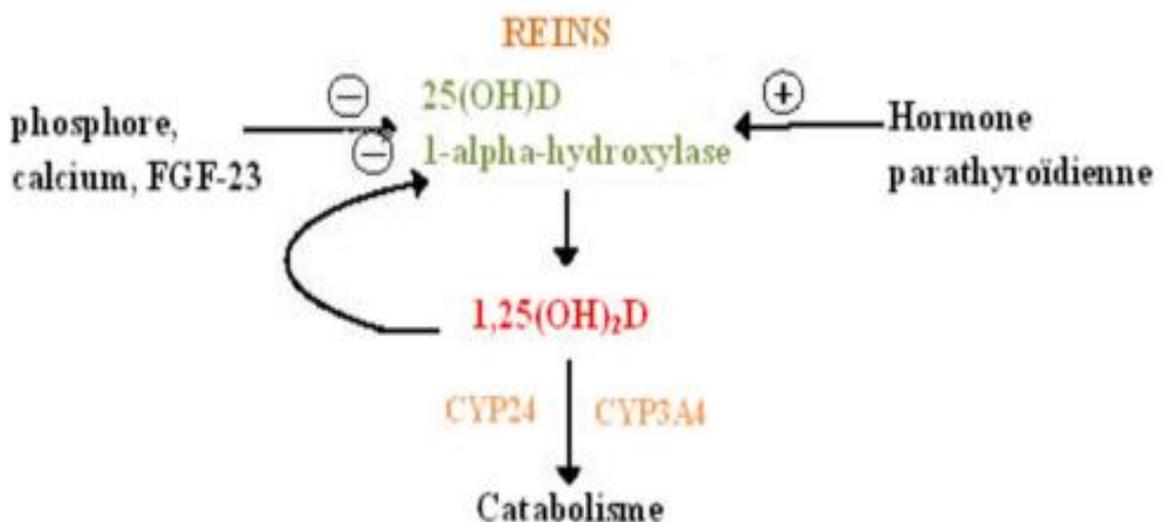


Figure3 : régulation de l'activation rénale du vitamine D [13].

Chapitre 1: La vitamine D

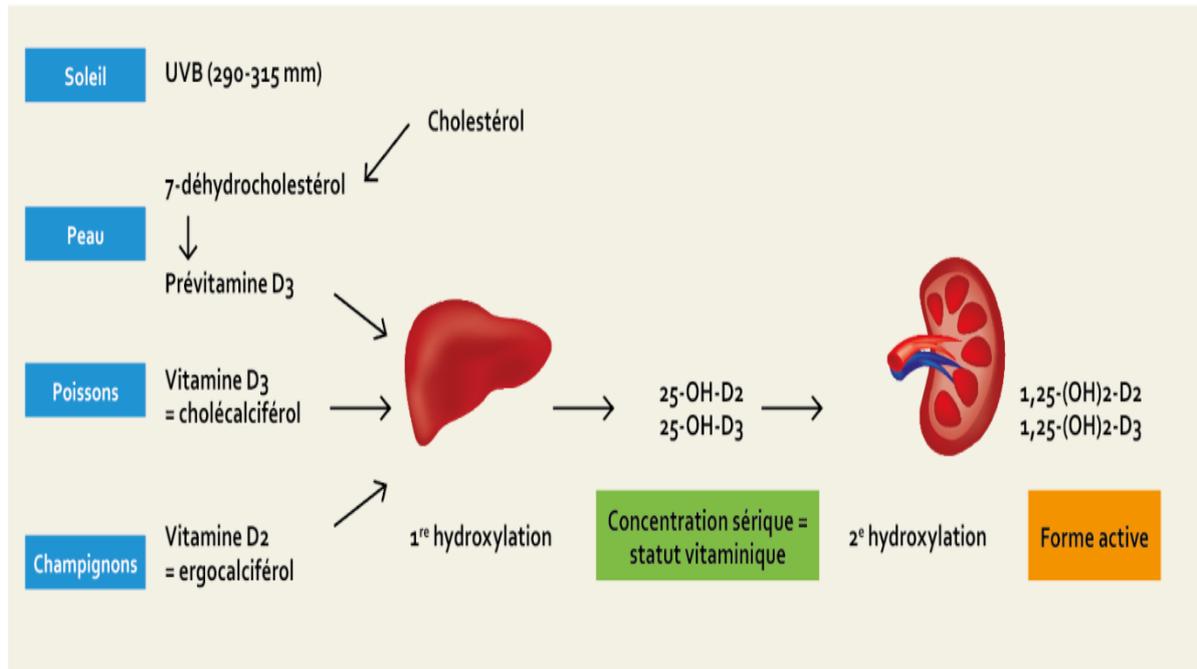


Figure 4 : métabolisme de la vitamine D [14].

De très nombreux tissus et cellules (muscles, cellules de l'immunité, cardiomyocytes, cellules endothéliales, sein, colon, cerveau..) n'ayant rien à voir avec le métabolisme phosphocalcique et osseux mais expriment le VDR, la 1 α -hydroxylase et la 24-hydroxylase. La 25(OH) D pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol qui agit localement après liaison au VDR, hétérodimérisation avec le RXR et liaison à des VDRE. Cette production périphérique de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calciotropes (PTH, FGF23. . .) mais dépend d'une concentration suffisante de 25(OH)D dans le liquide extracellulaire de ces tissus. C'est la base des effets génomiques non classiques de la vitamine D qu'on peut qualifier d'intracrines, par opposition aux effets classiques endocrine. Le calcitriol produit localement ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique [11].

Il existe cependant des situations cliniques, des granulomatoses et en particulier la sarcoidose, où ce calcitriol produit par les cellules du granulome est libéré dans la circulation et entraîne d'hypercalcémies et d'hypercalciuries[11].

Chapitre 1: La vitamine D

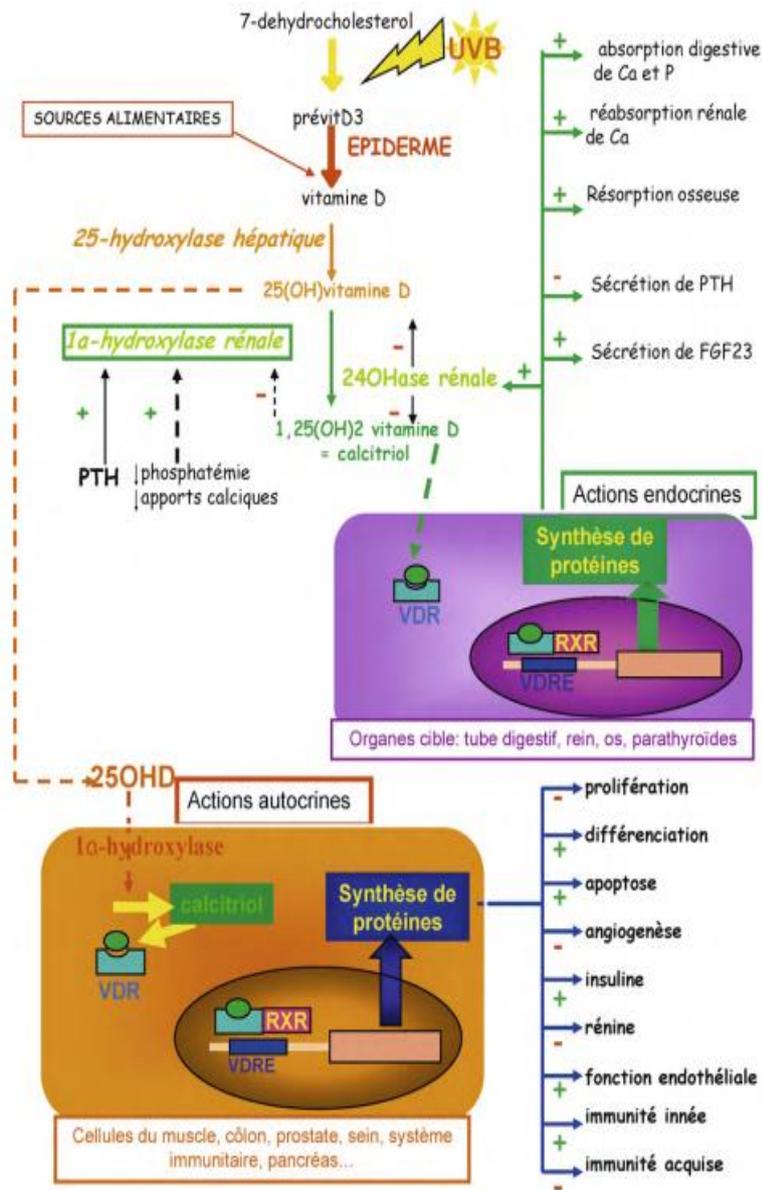


Figure 5 : Métabolisme et actions endocrines et autocrines de la vitamine D[15].

3. Stockage :

Quelle que soit son origine, la vitamine D est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires sous forme de vitamine D et de 25(OH) D.

Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH) D. Les mécanismes gouvernant l'internalisation de la vitamine D dans ces types cellulaires feraient intervenir la mégaline. Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, pourrait être à l'origine de déficiences observées chez les personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est accrue ainsi que le volume total corporel. Cette expansion de tissu adipeux et de volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D[9].

Chapitre 1: La vitamine D

4. Catabolisme:

Une fois le rôle du 1,25(OH)₂D réalisé, le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui convertit la 25(OH)D₃ et la 1,25(OH)₂D₃ en métabolites inactifs(24,25 (OH)₂ vitamine D et 1,24,25(OH)₃ vitamine D) transformés ensuite en acide calcitroïque inactif. D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 comme leCYP3A4 peuvent également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin [9].

5. Mécanisme de régulation :

A chaque étape de synthèse ; il existe un mécanisme protecteur vis-à-vis d'une production excessive de cholécalférol ou de métabolites hydroxyles [6].

- en cas d'insolation excessive par bains de soleil ; un processus thermique survient ; en l'occurrence de dégradation sous cutanée du cholécalférol en un produit inactif. Ainsi ; on trouve chez des personnes très bronzées pendant l'été des concentrations 25(OH)D très élevées de l'ordre de 120-130 nmol/L ; concentrations très proches de la limite supérieure des normes[6].
- au niveau du foie ; se produit une régulation de l'activité de la 25-hydroxylase par la concentration plasmatique de 25(OH) D. C'est une première protection contre une surcharge en vitamine D [6].

6. Mode d'action :

Le mode d'action de la 1,25(OH)₂D repose sur sa fixation au récepteur de la vitamine D (VDR)[16].

Le récepteur de la vitamine D(VDR) appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol.

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la Pdia3 (*protein disulfide isomerase family A member 3*) [9].

Chapitre 1: La vitamine D

7. Rôle de la vitamine D dans l'organisme :

Historiquement, le principal rôle « classique » attribuée à la vitamine D, véritable hormone, était une action endocrine de régulation du métabolisme phosphocalcique. Plus récemment, le champ d'intérêt de la vitamine D s'est élargi à d'autres rôles « non classiques ». Une action intracrine a notamment été rapportée au sein d'organes dotés à la fois de 1α -hydroxylase et de VDR (le système nerveux, les cellules musculaires lisses, la paroi des vaisseaux sanguins, la peau, la prostate, les glandes mammaires, le côlon, le pancréas, et les glandes parathyroïdes), c'est-à-dire les organes capables de synthétiser eux-mêmes en petite quantité une forme active de vitamine D destinée à avoir une action locale. Ce métabolisme a fait suggérer que la vitamine D pourrait être impliquée dans le fonctionnement de ces organes, tandis qu'au contraire, le manque de vitamine D serait associé au dysfonctionnement de ces différents organes [17].

7.1. Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux :

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est une hormone hypercalcémiante. Elle agit essentiellement à trois niveaux [18] :

- Intestinal : elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Deux sites d'action sont reconnus : Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. Dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates.

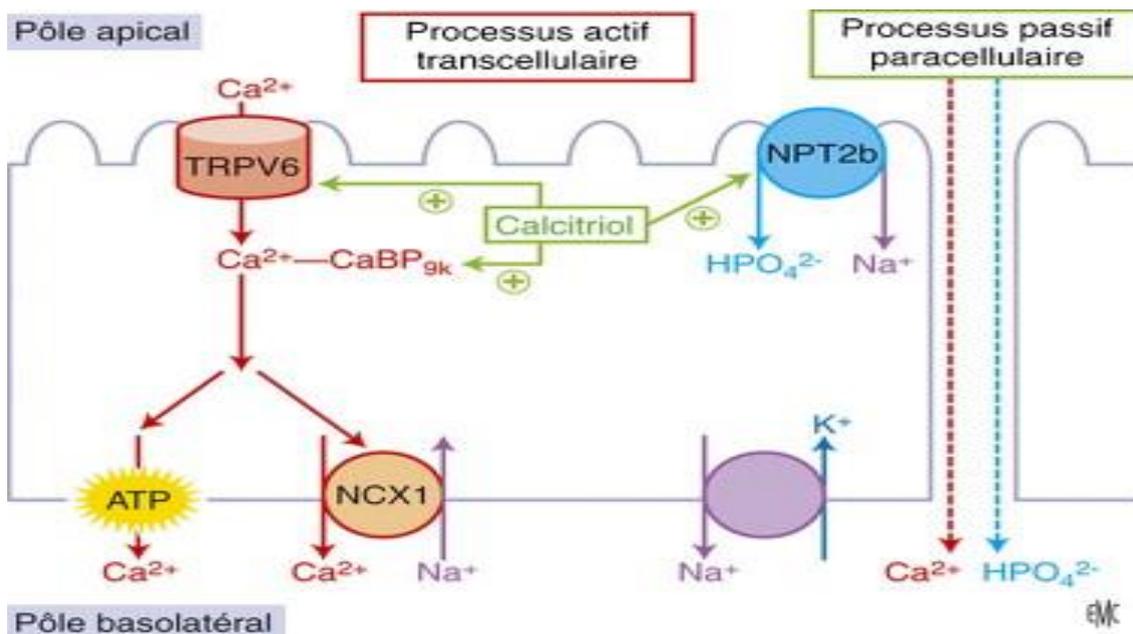


Figure 6 : Absorption digestive du calcium et phosphate [19].

Chapitre 1: La vitamine D

- Osseux : en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.

L'hypovitaminose D peut causer : le rachitisme, l'ostéomalacie, et l'ostéoporose [20].

- Rénal : La 1,25(OH)₂D augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique. Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est surtout secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH [18].

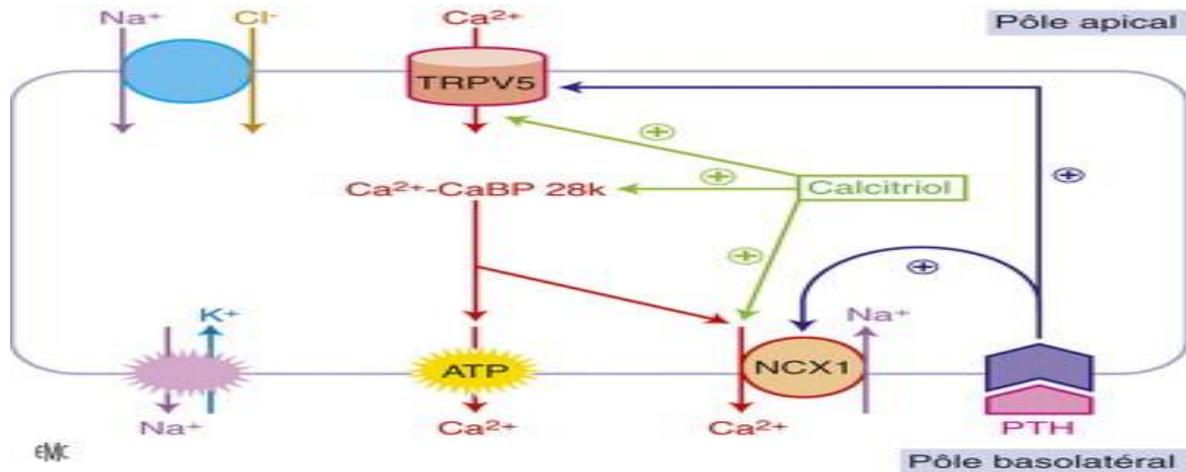


Figure 7 : Réabsorption du calcium au niveau du tube distal du rein [19].

L'action de la 1,25(OH)₂D sur l'homéostasie phosphocalcique s'exerce via deux voies différentes. La plus connue implique la liaison de la 1,25(OH)₂D au VDR qui induit une activation ou une répression de la transcription des gènes cibles. Des études plus récentes suggèrent l'existence d'une voie dite « non génomique », plus rapide, faisant intervenir un VDR membranaire capable d'activer la voie de transduction impliquant la protéine kinase C et capable de modifier le métabolisme des phospho-inositides et la distribution intracellulaire du calcium [18].

7.2. Rôle extra osseux :

À côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, plusieurs autres propriétés ont été démontrées ; de nombreuses cellules comme celles du cerveau, de la prostate, du sein, du colon, du muscle et les cellules de l'immunité possèdent des récepteurs de la 1,25(OH)₂D. De plus, ces tissus sont également capables d'hydroxyler la 25OHD en 1,25(OH)₂D car ils expriment la 1 α -hydroxylase. La 1,25(OH)₂D contrôle l'expression de plus de 200 gènes, incluant des gènes qui régulent la prolifération des cellules saines et cancéreuses, leur différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse [21].

Chapitre 1: La vitamine D

- **Effet sur les muscles squelettiques :**

La vitamine D joue un rôle dans le métabolisme et la fonction du muscle squelettique, elle permettrait aussi d'augmenter la force musculaire. La 1,25(OH)D se lie aux VDR des cellules musculaires induisant la synthèse de protéines impliquées dans : le transport intracellulaire du calcium avec augmentation de la disponibilité du Ca cytosolique nécessaire à la contraction et la relaxation musculaire, la régulation du métabolisme local des phosphates, la prolifération et la différenciation des myoblastes avec augmentation de la surface des fibres musculaire de types II a, cibles de la vitamine D. La vitamine D aussi diminue la synthèse de PTH qui possède des effets directs sur le muscle squelettique en diminuant le transport du calcium.

Chez les sujets carences on observe une faiblesse musculaire, parfois des myalgies et une prédisposition aux chutes [22].

- **Effet immuno-modulateur :**

Le rôle de la vitamine D sur le système immunitaire est très vaste, divers et complexe. Elle paraît avoir un rôle de défense contre les différents agents pathogènes auxquels est exposé l'organisme par un effet stimulateur de l'immunité innée. Il semblerait qu'elle soit aussi bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes comme la sclérose en plaque, le diabète de type 1, le lupus érythémateux systémique ou encore la polyarthrite rhumatoïde, via une inhibition de l'immunité adaptative.

En parallèle, la vitamine D pourrait réguler l'inflammation lors d'épisodes infectieux, ce qui en limiterait les effets délétères [21].

- **Rôle anti-infectieux :**

Un taux bas de 25(OH)D est corrélé avec un risque accru de développer une infection qu'elle soit virale (virus respiratoires, VIH, hépatites), bactérienne (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *Bordetella. Bronchoseptica*, mycobactéries...), parasitaire ou fongique [21].

- **Rôle anti-inflammatoire :**

La vitamine D induit une diminution de la réponse inflammatoire locale et systémique par régulation de la production de cytokines [22].

Chapitre 1: La vitamine D

- **Effet sur le système cardiovasculaire :**

Le déficit en vitamine D serait associé à une augmentation des risques cardiovasculaires et des artériopathies périphériques comme l'athérosclérose coronaire.

Les mécanismes d'action de la vitamine D sur le système cardiovasculaire sont complexes, avec :

- des effets directs liés au VDR et la 1 α -hydroxylase exprimés par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les cardiomyocytes.

Le calcitriol inhibe la prolifération des cardiomyocytes, module leur contractilité en réduisant l'influx calcique cellulaire.

Il inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ainsi, il réduit la fibrose vasculaire et les effets athéromateux. Il favorise la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche en inhibant la synthèse et la libération du facteur natriurétique atrial.

- des effets indirects : une action inhibitrice sur le système rénine-angiotensine (SRA) en diminuant l'expression du gène codant pour la rénine, ce qui fait diminuer la tension artérielle.

- les études d'observation rapportent des associations entre taux bas de 25(OH)D et : risque d'hypertension, survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, coronaropathies), athérome, diabète, obésité, dyslipidémie, diminution de la résistance à l'insuline, diminution de la PTH...[23].

- **Effet sur le système nerveux :**

D'une façon similaire à d'autres neurostéroïdes, les métabolites de la vitamine D sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. De plus VDR, CYP27B1 et CYP24A1 sont présents au niveau du cerveau (neurones, cellules gliales ...), expliquant l'action endocrine et autocrine de la vitamine D sur le système nerveux central.

La vitamine D possède des propriétés neurotrophiques (participe à la régulation du métabolisme des neurotransmetteurs) et des propriétés neuroprotectrices, via différents mécanismes de neuro-immunomodulation, de pouvoirs anti-oxydant, anti-dégénératif et vasculoprotecteur.

La vitamine D agit également sur le système nerveux périphérique où elle influence les vitesses de conduction nerveuse. L'hypovitaminose D a été associée à la survenue plus fréquente de troubles neurologiques (comme la maladie d'Alzheimer, l'atteinte cognitive globale chez la personne âgée, la maladie de Parkinson) et de maladies psychiatriques (dépression, schizophrénie) [24].

Chapitre 1: La vitamine D

- **Vitamine D et cancer :**

Des enquêtes épidémiologiques ont également suggéré des associations possibles entre les concentrations basses de vitamine D et la survenue de certains cancers (colorectal, prostate, pancréas, poumons...).

L'effet anti tumoral serait lié au fait que la forme active de la vitamine D ($1,25(OH)_2D$) régulerait des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire.

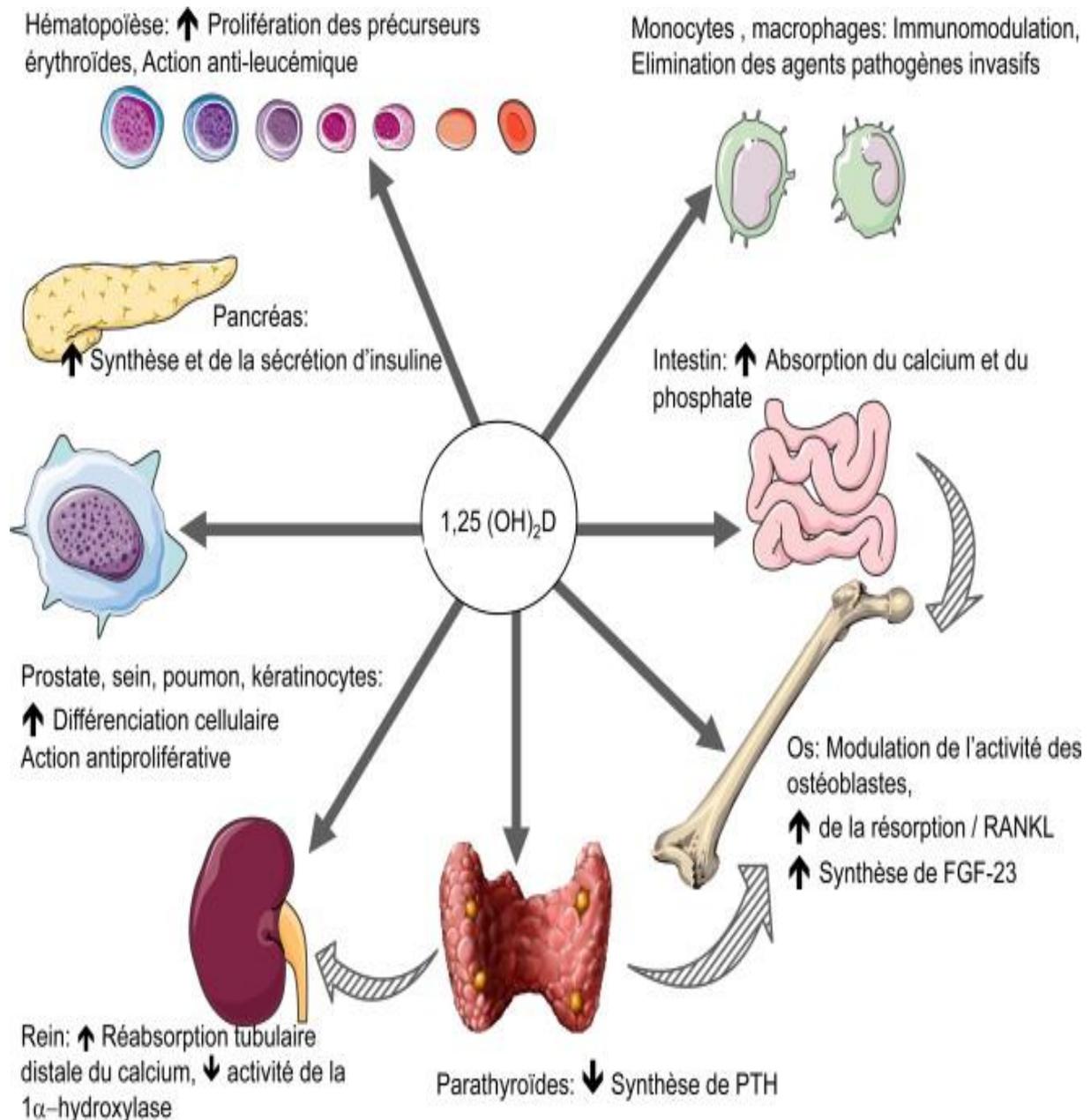


Figure 8 :Actions biologique de la vitamine D [25].

Chapitre 1: La vitamine D

8. Evaluation du statut vitaminique D :

8.1. Méthodes d'évaluation : dosage de la vitamine D :

Il existe plus de 40 isomères des métabolites de la vitamine D, dont la plupart ont des demi-vies trop courtes dans la circulation sanguine. La forme 25(OH)D représente le métabolite le plus stable, avec une demi-vie comprise entre 21 et 30 jours, de plus, elle n'est affectée que par l'apport endogène et exogène de vitamine D [16].

Bien que la 1,25(OH)₂D soit l'unique forme active de la vitamine D, elle ne doit pas être mesurée pour déterminer le statut en vitamine D pour plusieurs raisons :

- Sa demi-vie est trop courte, comprise entre 4 et 15 h.
- La 25(OH) D est présente en nmol/L (ng/ml) dans la circulation, alors que la 1,25(OH)₂D n'est mesurable qu'en pmol/L.
- La concentration de 1,25(OH)₂D ne reflète pas les réserves mais elle est influencée à la hausse par les concentrations basses de calcium et de phosphate et par l'augmentation de la PTH (ainsi, la diminution de la 25(OH)D, responsable d'une diminution de la calcémie ionisée, peut s'accompagner d'une augmentation de la 1,25(OH)₂D), et à la baisse par le FGF23 (fibroblast growth factor 23) sécrété par les ostéocytes ; et elle exerce elle-même un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant la 1 α -hydroxylase et en stimulant la 24-hydroxylase qui dégrade la 1,25(OH)₂D en 24,25(OH)₂D, forme biologiquement inactive.
- Des études animales ont montré que la 1,25(OH)₂D n'est active qu'en cas de taux de 25(OH)D suffisants.

Ainsi, le dosage de la 1,25(OH)₂D doit être réservé à quelques situations particulières comme la recherche d'une étiologie à une hypercalcémie associée à une PTH basse, ou pour établir un diagnostic différentiel des rachitismes et ostéomalacies vitamino-résistants [16].

De plus le stockage principal de la vitamine D se fait sous la forme de 25(OH)D. Ceci justifie l'indication de dosage de ce dernier pour apprécier les réserves de vitamine D dans l'organisme [16].

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés : les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives à détection directe. Dans les méthodes immunologiques, la 25(OH) D est reconnue par un anticorps anti-25(OH) D et entre en compétition avec un traceur marqué qui peut être soit un isotope (méthodes radio immunologiques), soit une enzyme (méthodes enzymo immunologiques), soit une molécule phosphorescente (méthodes lumino-immunologiques). Les méthodes séparatives à détection directe, non immunologiques, reposent sur la séparation physique des molécules à analyser, soit par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) soit par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) [17].

Chapitre 1: La vitamine D

8.2. Valeurs de référence :

Pour la 25(OH)D on parlera de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales » ou « de référence » [22].

Malgré le grand nombre d'études publiées sur la vitamine D, il existe encore des discussions sur le seuil de concentration requis pour la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]. L'Endocrine Society préconise des teneurs d'au moins 75 nmol/L (30 ng/ml), alors que l'Institut de médecine recommande des teneurs minimales de 50 nmol/L (20 ng/ml). Différentes lignes directrices nationales suggèrent également différents niveaux. Habituellement, les seuils sont fondés sur la santé osseuse optimale et le niveau auquel les concentrations de PTH cessent de diminuer [26].

Selon les études qui ont été fait, les auteurs peuvent constater que les femmes et les personnes âgées auraient des seuils plus élevés parce qu'ils ont un risque de fracture plus élevé. Ce risque de fracture plus élevé peut être causé par un apport en calcium plus faible et nécessitant ainsi une concentration sérique plus élevée de 25(OH)D pour stimuler une absorption suffisante du calcium par l'intestin. De plus, la vitamine D est liposoluble et, par conséquent, le 25(OH)D peut être davantage stocké dans les graisses chez les personnes ayant un IMC élevé, ce qui peut également conduire à des seuils plus élevés [26].

9. L'insuffisance en vitamine D :

Le seuil de la 25(OH) D au-dessous duquel est définie l'insuffisance fait l'objet de débats depuis plusieurs années.

Les experts conviennent qu'il est nécessaire d'identifier les concentrations de 25OHD au-dessous et au-dessus où une carence ou un excès de vitamine D peut avoir des effets nocifs, ou bien les concentrations de 25OHD pour lesquelles on profitera au mieux des effets bénéfiques de la vitamine D en se basant le plus possible sur les études d'intervention [2].

On parlera pour la 25 OHD de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales » ou « de référence ». Différents seuils pour ces valeurs «souhaitables » ont été proposés par des groupes d'experts ou des sociétés savantes dans le cadre de recommandations pour la prise en charge du déficit en vitamine D. Si tout le monde est d'accord sur le fait qu'une concentration de 25OHD < 10-12 ng/mL peut être qualifiée de « carence sévère » en vitamine D, les concentrations qui définissent le déficit et/ou l'insuffisance en vitamine D semblent moins consensuelles [27].

De nombreux experts considèrent qu'une concentration < 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) correspond à une carence en vitamine D et qu'une concentration de 20-30 ng/mL(soit 50—75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D [27].

Chapitre 1: La vitamine D

Cette valeur-seuil de 30 ng/mL était basée initialement sur la relation entre la 25 OHD et la PTH retrouvée dans des populations en bonne santé apparente (concentration de 25 OHD au-dessous de laquelle la PTH peut s'élever). Cependant, cette valeur de 30 ng/mL est cohérente avec une étude récente dans laquelle des défauts de minéralisation osseuse ont été détectés dans des biopsies osseuses à des concentrations de 25OHD aussi élevées que 30 ng/mL, et dans une autre étude récente, après l'administration de vitamine D, la PTH a diminué chez les patients avec des niveaux initiaux de 25OHD ≤ 28 ng/mL, mais pas chez les patients avec des concentrations de 25OHD supérieures à cette valeur [27].

Pour ce qui concerne la population générale, l'Institute of Medicine nord-américain (IOM) considère qu'une concentration de 20 ng/mL (50 nmol/L) est largement suffisante chez des sujets en bonne santé. Il faut comprendre que ce seuil de 20 ng/mL n'est pas une valeur à atteindre ou à contrôler avec un dosage sanguin de la 25OHD mais est plutôt proposé pour définir des apports journaliers recommandés. Il n'est donc pas question de doser la 25OHD à tout le monde[27].

Quelle qu'en soit la définition (25(OH) D < 20 ng/mL ou < 30 ng/mL), l'insuffisance en vitamine D est une situation très fréquente associée à un risque augmenté de développer de nombreuses maladies, pas seulement osseuses.

10. Facteurs influençant le statut en vitamine D :

Différents déterminants du statut en vitamine D ont été évalués dans de nombreuses études. Certains sont modifiables, liés au mode de vie ou à l'alimentation. D'autres sont non modifiables (âge, sexe, pigmentation, saison). Certains facteurs de risque de déficit en vitamine D sont liés à des convictions religieuses ou à des habitudes communautaires (port de vêtements couvrants), bien que théoriquement sont modifiables, ils sont en général très difficiles à modifier. D'autres, comme l'obésité, demandent une modification des habitudes alimentaires et souvent une prise en charge médicale [27].

- **Age :** Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique de 25OHD est en général plus basse chez les sujets âgés que chez les jeunes. En effet, la concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ; une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans.
- **Pigmentation :** La concentration sérique de 25OHD est en général plus basse chez les sujets à peau foncée que chez les sujets à peau claires. La mélanine (pigment de la peau) constitue un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D.
- **Sexe :** La concentration sérique de 25 OHD est en général plus basse chez les femmes que chez les hommes.

Chapitre 1: La vitamine D

- **Masse grasse :** La concentration sérique de 25OHD est en général plus basse chez les obèses ou les sujets en surpoids que chez les maigres (séquestration de la vitamine D dans la graisse)
- **Habitudes vestimentaires :** La concentration sérique de 25OHD est en général plus basse chez les sujets qui portent des vêtements couvrants.
- **Temps passée en extérieur :** La concentration sérique de 25OHD est en général plus basse chez les sujets qui ont très peu d'activité en extérieur.
- **Saison :** La concentration sérique de 25OHD est en général plus basse en hiver. Dans le pourtour méditerranéen, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi nulle entre novembre et février.
- **Latitude :** La concentration sérique de 25OHD est en général plus basse dans les pays situés loin de l'équateur.
- **La sédentarité :** Associée généralement à une surcharge pondérale et à une moindre exposition au soleil.
- **L'utilisation de crèmes solaires :** La synthèse de vitamine D peut être réduite de plus de 90 % par les crèmes solaires présentant un index de protection supérieur ou égal à 15.
- **La pollution atmosphérique ou couverture nuageuse :** Participe aussi à la réduction de la synthèse de vitamine D bloquant une partie du rayonnement UVB qui atteignent la surface terrestre [9].

11. Causes de la carence en vitamine D :

-Diminution de la synthèse de cholécalciférol (la cause la plus fréquente) :

- Faible exposition solaire (latitude, saison, vêtements (femme voilée)).
- Utilisation de crèmes de protection solaire.
- Phototype foncé.
- Age avancé (réduction de la 7-déhydrocholestérol dans la peau).

-Diminution de l'hydroxylation :

- Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique (défaut d'hydroxylation en position 25).
- Insuffisance rénale, traitement par kétoconazole (hydroxylation en position 1).

-Apports alimentaires insuffisants.

Chapitre 1: La vitamine D

-Augmentation du catabolisme:

Métabolisme accéléré par des médicaments (antiépileptiques, phénobarbital, glucocorticoïde, rifampicine, antirétroviraux, millepertuis), ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes).

-Diminution de la biodisponibilité:

- Réduction de l'absorption des graisses et vitamines liposolubles, maladie coeliaque, mucoviscidose, maladie cœliaque, maladie de Crohn, cholestase, by-pass gastrique, traitement par ezétimibe (Ezetrol).

- Obésité (séquestration de vitamine D dans le tissu graisseux).

-Pertes rénales :

- Syndrome néphrotique :perte de 25(OH)D liée à la DBP dans les urines [8].

12. Epidémiologie de l'insuffisance en vitamine D :

La plupart des études épidémiologiques réalisées aux états unis en Europe et en Asie montrent que les déficits en vitamine D sont très fréquents non seulement dans les populations âgées institutionnalisées mais aussi dans la population générale adulte en bonne santé. Un milliard de personnes sont touchées dans le monde, dont la plus part sont des femmes.

- **Dans le monde :**

Une revue systématique de 195 études (Hilger et al, 2014), regroupe des données de 168389 sujets de 44 pays différents. Les résultats sont résumés dans le tableau 1. Les principales explications avancées par les auteurs sont une systématique de certains aliments en Amérique du nord et un mode de vie favorisant l'exposition solaire et une peau blanche en Australie Nouvelle-Zélande comparé à une peau foncée et des habitudes vestimentaires peu favorables à la synthèse cutanée de vitamine D en Afrique et au Moyen-Orient [28].

Chapitre 1: La vitamine D

Tableau 2 : Estimation de la 25OHD moyenne de la population générale dans différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge et région [28].

Région	n(études)	n(participants)	25OHD Moyenne (ng/mL)
Europe			
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	6	1816	20,3
Adultes (18-65 ans)	35	28844	21,2
Sujets âgés (>65 ans)	30	10894	20,7
Amérique du Nord			
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	3	993	31,3
Adultes (18-65 ans)	8	6201	28,7
Sujets âgés (>65 ans)	15	5307	28,7
Asie/pacifique			
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	3	899	12,8
Adultes (18-65 ans)	13	3709	27,2
Sujets âgés (>65 ans)	9	4965	26,5
Moyen-Orient/Afrique			
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	6	1913	30,2
Adultes (18-65 ans)	6	2079	13,9
Sujets âgés (>65 ans)	4	874	15,3

- **En France :**

Dans l'étude ENNS qui était fait en 2006, sur une population de 1587 adultes (974 femmes, 613 hommes) de 18 à 74 ans en bonne santé. La concentration moyenne de 25OHD était de 23 ng/mL avec une concentration plus élevée chez les hommes (24 ng/mL) que chez les femmes (22 ng/mL). Des concentrations <30 ng/mL étaient retrouvées chez 80,1 % des participants (78,7 % des hommes et 81,4 % des femmes), alors que 42,5 % des participants avaient une concentration < 20 ng/mL (49 % des femmes et 35,8 % des hommes) et 4,8 % avaient une concentration < 10 ng/mL (5,9 % des femmes et 3,6 % des hommes) [2].

L'étude SUVIMAX a enrôlé 13 017 sujets en bonne santé de 35 à 65 ans en 1994-1995. Une première publication a décrit le statut vitaminique D de 1569 de ces volontaires, 765 hommes âgés de 45 à 65 ans et 804 femmes âgées de 35 à 60 ans sélectionnés de manière aléatoire dans 20 villes françaises. La concentration moyenne de 25OHD était de 24,4 ng/mL (24,8 ng/mL pour les hommes, 24,0 ng/mL chez les femmes). Les valeurs de 25OHD étaient les plus basses dans la région Nord (17,2 ng/mL) et les plus hautes dans le Sud-Ouest (37,6 ng/mL). Les auteurs ont toutefois rapporté que 14 % des sujets présentaient une concentration de 25OHD < 12 ng/mL. Chez ces sujets les apports alimentaires journaliers en vitamine D ont été évalués à $3,4 \pm 7,6$ g (136 ± 304 UI) plus élevés chez les hommes que chez les femmes, ils ont aussi attribué à une différence d'apports caloriques, plus élevés chez les hommes.

Chapitre 1: La vitamine D

Une étude récente visant à discuter des concentrations de PTH a décrit le statut en vitamine D de 1824 autres sujets de l'étude SUVIMAX, 833 hommes et 991 femmes. Dans cette étude, la concentration moyenne de 25OHD était de 20 ng/mL. Dans cette population, la prévalence de la carence en vitamine D était modérée dans les deux études puisque 14,8 % des sujets avaient des concentrations de 25OHD < 10 ng/mL et 57,7 % avaient des concentrations < 20 ng/mL. En revanche, le pourcentage de sujets avec 25OHD < 30 ng/mL (83,9%) était similaire à celui rapporté dans l'étude ENNS [2].

- **Au Maroc :**

Au Maroc, la fréquence de la prévalence de l'insuffisance en vitamine D en population générale féminine enregistre des taux compris entre 78.1 % et 98.4%, en cas de définition du seuil de la 25OHD à des concentrations inférieures à 20 ng/mL, et des taux compris entre 85.3% et 91%, en cas de définition du seuil de la 25OHD à des concentrations inférieures à 30 ng/ml. Ce taux avoisine 85. 2% chez les hommes en population général en cas de seuil de 30ng/mL. S'agissant de la population consultante en médecine ambulatoire, ce taux est estimé à 70.1 % pour un seuil de 20ng/ml et de 90% pour un seuil de 30 ng/ml [29].

- **En Algérie :**

Une étude qui était fait sur la ville d'Alger en 2015 dont le but était d'étudier la prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées ostéoporotiques a regrouper 297 femmes classées ostéoporotiques selon les critères de l'OMS ; âgées en moyenne de 64 ans. La vitamine D (25OHD)) sérique et PTH sont mesurées chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Les valeurs seuil de 25OHD retenues sont : 30, 50, et 75 nmol/l (< 12, < 20, < 30 ng/ml). Les résultats étaient les suivants :

- 93,2% des patientes (277/297) : une insuffisance < 30 ng/ml
- 79,8% des patientes (237/297): un déficit < 20ng/ml
- 55,8% des patientes (166/297): une carence < 12ng/ml

Cette étude met en évidence une prévalence élevée de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées ostéoporotiques indépendamment du seuil utilisé[30].

Une autre étude faite à Oran a regroupé 1187 personnes entre (2012- 2018) ; dont 984 sexes féminins et 204 masculins (dont 80 < 20 ans) ; les résultats sont résumées dans le tableau si dessous :

Chapitre 1: La vitamine D

Tableau 3 : résumés des résultats d'étude d'Oran

Age	Nombre totale de personnes	Nombre des personnes ayant une concentration 25(OH)D \leq 20ng/ml	pourcentage
\leq 20 ans	80	51	63,75%
21 à 65 ans	761	487	64%
>65ans	344	265	77 %
TOTAL	1185	805	68 %

13. **Recommandations :**

Exposition au soleil :

De façon approximative, on peut considérer comme suffisante une exposition au soleil selon les critères suivants: exposition des jambes et des bras (avec protection solaire sur le visage), durant 5 à 30 minutes, deux fois par semaine entre dix et quinze heures. Il est intéressant de noter que la vitamine D produite par la peau présente une demi-vie environ deux fois plus longue que la vitamine D ingérée. La fourchette «5-30» minutes est large car la durée d'exposition pour avoir un impact dépend du phototype, de la latitude, de la saison et de l'âge [29].

Les peaux foncées nécessitent une augmentation du temps d'exposition au soleil de trois à cinq fois [31].

Apport journalier recommandé :

Les apports alimentaires, notamment l'enrichissement d'aliments pourraient constituer une alternative intéressante. En conséquence les personnes qui consomment du beurre et de la margarine avaient une probabilité 21 % plus élevée d'avoir un statut suffisant en vitamine D. De même, un essai clinique a montré que l'enrichissement du pain permettait d'élever après 8 semaines les concentrations circulantes de 25(OH)D à un niveau de 73 nmol/L[32].

Chapitre 1: La vitamine D

Tableau 4: Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge[32]

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse	Dose quotidienne pour les bénéfiques non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH) D>30ng/ml
0-1	400 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
1-18	600 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
19-50	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
50-70	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
>70	800 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Grossesse et lactation	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j

Tableau 5 : Principales sources alimentaires de vitamine D[33].

Source alimentaire		Teneur (en UI/100 g)
Huile de foie de poisson Poissons	Flétan	2 000 000 à 4 000 000
	Thon	200000 à 600000
	Morue	10000 à 30000
Œuf	Thon, saumon	100 à 1000
	Jaune d'œuf	160 à 500
Laitages	Beurre	20 à 100
	Fromage	10 à 40
Lait	Lait de vache	0,4 à 4
	Lait de femme	1 à 8
	Laits pour nourrisson	25 à 65
	Lait de suite et substituts de lait	25 à 75

Chapitre 1: La vitamine D

Supplémentation en vitamine D :

Pour une supplémentation médicamenteuse, la vitamine D₃ est plus efficace que la vitamine D₂. En effet, la 25(OH)D₃ a une durée de vie plus longue que la 25(OH)D₂ et permet donc de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps [34].

Une étude récente suggère que la vitamine D₂ serait aussi efficace que la vitamine D₃. [1]. L'objectif est d'atteindre une concentration de 25 (OH) D de l'ordre de 30 ng/mL. Une dose mensuelle de vitamine D₃ et le 1/30 ème de cette dose administré tous les jours aboutissent à la même concentration de 25(OH)D [34].

Si un traitement journalier peut paraître plus physiologique, un traitement « espacé » peut permettre de favoriser l'adhésion. En cas de traitement intermittent, il est conseillé de ne pas donner de doses trop fortes (≤ 100000 UI) et trop espacées [2].

Pour les sujets de moins de 50 ans sans pathologie et s'exposant «raisonnablement» au soleil une dose de 100 000 UI tous les 3 mois, notamment l'hiver, pourrait être proposée. Pour les personnes de plus de 70 ans, la même dose pourrait être proposée tous les 2 mois ou tous les mois respectivement. Des protocoles plus complexes sont utilisés dans certaines situations pathologiques [35].

Le choix de la dose à administrer dépend de la pathologie à étudier. Elle doit être au moins égale à 800 UI/j [35].

La réponse à la supplémentation dépend des concentrations initiales de 25OHD et de la quantité de masse grasse. L'augmentation des concentrations de vitamine D n'est pas linéaire, elle est plus importante pour des concentrations de base très faibles par rapport à des concentrations plus élevées. Il faut également utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses, âgés, et les mélanodermes [1].

Afin de vérifier que la supplémentation a permis d'atteindre le taux de 25OHD visé, il est recommandé de contrôler le taux de 25OHD environ 1 à 2 mois après le début de la supplémentation. Lorsque le taux de 25OHD visé est atteint, la supplémentation doit être poursuivie sans nécessité de contrôler régulièrement le taux de 25OHD [1].

Chapitre 1: La vitamine D

Tableau 6: Recommandations 2012 de supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent selon le Comité de la nutrition de la Société française de pédiatrie [36].

	Pas de facteurs de risque	Avec facteur de risque
Femme enceinte	Dose de charge unique de 80000 à 100000UI au début du 7ème mois de grossesse	
Nourrisson allaité	1000 à 1200 UI/j	
Enfant <18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	600 à 800 UI/j	
Enfant <18 ans recevant un lait non enrichi en vitamine D	1000 à 1200UI/j	
Enfant de 18 mois à 5 ans	2 doses de charges de 80000 à 100000 UI en hiver (novembre et février)	Dose de charge trimestrielle
Enfant de 5 à 10 ans	Pas de supplémentation	2 doses de charges de 80000 à 100000 UI en hiver (novembre et février)
Adolescent de 10 à 15 ans	2 doses de charges de 80000 à 100000 UI en hiver (novembre et février)	Dose de charge trimestrielle

Chapitre II : l'hypertension
artérielle

Chapitre II : l'hypertension artérielle

1. Définition de l'hypertension artérielle (HTA) :

Pour bien définir l'hypertension artérielle (HTA) on doit savoir que le sang pompé par le cœur lors de son contraction, en circulant, exerce une force (pression) sur la paroi des artères. En présence de certains facteurs (obésité, facteurs génétiques ...), cette paroi se rigidifie et perd sa souplesse ce qui rend la pression du sang plus élevée et on parle dans ce cas d'une hypertension artérielle.

L'HTA est une élévation anormale et persistante dans le temps des chiffres tensionnels. Elle est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale (\geq) 140mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale (\geq) 90mmHg, elle est classée en :

- HTA primaire : essentielle ou idiopathique, qui n'a pas une cause précise et qui est généralement plurifactorielle.
- HTA secondaire : qui est secondaire a une autre maladie ou dysfonctionnement (Rénale, endocrine ou de cause mécanique), son mécanisme est clairement identifié, et son traitement est ciblé.

Dans tous les cas, l'HTA devra être confirmée par des mesures de la PA hors du cabinet médical (par exemple, par auto-mesure tensionnelle).

2. Epidémiologie :

2-1 Dans le monde :

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur de maladies cardiaques, d'insuffisance rénale et d'accident vasculaire cérébral. Sa prévalence a augmenté notamment en raison du vieillissement de la population. Elle est influencée par des facteurs génétiques (non modifiables) et environnementaux (modifiables) [37].

D'après l'OMS on estime que 1,28 milliard de personnes dans le monde âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'hypertension, et que la plupart d'entre elles (les deux tiers) vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire[37].

- On estime qu'environ 46 % des adultes atteints d'hypertension l'ignorent.
- Moins de la moitié des adultes souffrants d'hypertension sont diagnostiqués et bénéficient d'un traitement.
- L'hypertension est bien contrôlée chez environ un adulte sur 5 (21 %).
- L'hypertension est l'une des premières causes de décès prématuré dans le monde.
- En raison de sa fréquence et de ses multiples complications, l'HTA constitue aujourd'hui une des principales cibles mondiales en matière de maladies non transmissibles dans l'objectif de réduire sa prévalence d'environ 33 % entre 2010 et 2030[37].

Chapitre II : l'hypertension artérielle

2-2 En Algérie :

La prévalence de l'HTA est très élevée et le nombre des hypertendus ne cesse d'augmenter en raison du changement des habitudes alimentaires et au manque de l'activité physique chez la population algérienne ; l'étude SAHA a rapporté que plus de 35% des algériens sont hypertendus [38].

3. Facteurs de risque :

3-1 Facteurs non modifiables :

- La génétique :

Plusieurs recherches sont faites pour comprendre la relation entre l'hérédité et l'apparition fréquente de l'HTA au sein de certaines familles. Ces recherches sont basées notamment sur l'étude des gènes candidats codants pour des protéines ayant un rôle potentiel dans la régulation de la PA. Certaines études rapportent que la génétique pourrait intervenir pour 40% à 50 % dans l'apparition de l'HTA. Le risque de développer une HTA lorsque l'un des parents est seulement atteint est multiplié par 2.5 et si les deux sont atteints le risque est multiplié par 3.8 [39].

- L'Age et le sexe:

L'HTA est une pathologie très fréquente, touchant 15 à 25% des personnes âgées de plus de 65 ans. En effet, en vieillissant, la paroi des artères devient moins souple ce qui cause l'augmentation de sa résistance, engendrant une élévation de la PAS, cela a été plus constaté chez l'homme que chez la femme ou la survenue de l'HTA est importante et s'élève à plus de 65% quand l'âge dépasse les 65 ans [40].

D'un autre côté, on trouve que chez la femme le risque de développer une HTA est important à trois périodes de vie :

-La prise de la pilule contraceptive oestroprogestative, vu l'incrimination des contraceptifs hormonaux dans l'élévation de la pression artérielle.

-La grossesse après 35 ans ou la performance du système vasculaire diminue ce qui nécessite un contrôle de pression artérielle.

-La ménopause, constitue un moment critique dans le changement de la PA chez la femme car la production des hormones féminines s'arrête sachant que ces hormones naturellement secrétées par les ovaires participent dans la protection contre les maladies cardiovasculaires [40].

Chapitre II : l'hypertension artérielle

3-2 Facteurs modifiables :

▪ **La Consommation du sodium :**

Il a été montré qu'il existe une relation étroite entre la consommation excessive de sodium et l'élévation de la pression artérielle. Un exemple des études réalisées dans ce sujet est celle menée par Stamler et al qui ont montré qu'une réduction de sodium alimentaire de l'ordre de 100mmol/jours, diminue la pression artérielle systolique de 2 mmHg au fil des années. Ce résultat suggère donc qu'il est possible de réduire la mortalité cardiovasculaire en réduisant l'apport sodé journalier[41].

La diminution de l'apport sodé est plus significative si elle est accompagnée par une alimentation riche en fibre et moins calorique[41].

Une étude a été faite en 2013 en Algérie à El-Menia, (une oasis située au milieu du Sahara Algérien, est connue pour la faible teneur en sodium de son eau de boisson) a montré que : sur un total de 722 sujets enquêtés, la prévalence de survenue de l'HTA était élevée (50.2 %), dans cette études, les auteurs ont réussi à incriminer directement la consommation du sodium dans le développement de l'HTA[41].

Les personnes qui présentent une sensibilité accrue au sel (personnes âgées, Ethnie afro-Américaine, insuffisants rénaux, et ceux qui ont une anomalie tubulaire proximale) sont plus exposés au risque de l'hypertension artérielle[39].

▪ **L'obésité :**

Il a été montré que l'obésité est l'un des facteurs de risque de l'HTA, en effet, la grande majorité des personnes hypertendues, sont soit obèses soit en surpoids[42].

Cette relation étroite entre l'HTA et l'obésité est expliquée par la stimulation du système nerveux sympathique par l'hyperinsulinisme qui est le résultat de l'insulino-résistance, l'augmentation de l'activité sympathique contribue à son tour dans l'élévation de la tension artérielle par la stimulation du cœur, des vaisseaux et des reins [42].

De même, il a été prouvé que la réduction du poids corporel pourrait s'accompagner d'une réduction significative de la pression artérielle [42].

▪ **Le stress :**

L'état de stress psychique chronique et la vigilance permanente entraînent l'élévation de la pression artérielle chez certains patients par l'intervention du système nerveux orthosympathique, la réponse de ce dernier dépend de l'agent stressant, sa durée et son perception par le sujet [39].

Chapitre II : l'hypertension artérielle

▪ L'alcoolisme :

Les études faites pour évaluer le risque hypertensif induit par la consommation de l'alcool montrent que les sujets consommateurs d'alcool présentent en générale une pression artérielle, notamment systolique, plus élevée que les non-consommateurs. Cette augmentation peut être expliquée par divers mécanismes telle que l'activation orthosympathique du système rénine-angiotensine et du cortisol [39, p. 146].

▪ Le tabagisme :

Le risque de développer des maladies cardiovasculaires est plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, en raison que le fait de fumer plus de trois cigarettes par jours est responsable de sténose de l'artère rénale, ce qui cause avec le temps l'apparition de l'hypertension rénovasculaire, cela pour les personnes normo-tendus , d'un côté le tabagisme interfère avec certains traitements , il les rends moins efficace comme c'est le cas chez les patients souffrants d'une insuffisance coronarienne et traités par la propranolol [43].

4. Physiopathologie :

▪ Rappel physiologique :

La pression artérielle est la résultante de deux forces différentes : l'une est la pression sanguine qui représente la force exercée par le sang sur la paroi des vaisseaux sanguins ; l'autre est la tension artérielle qui correspond à la force exercée sur le contenu sanguin par la paroi des artères ; elle est déterminée par 4 composantes qui reflètent les paramètres hémodynamiques.

Tableau 07: les déterminants de la pression artérielle et leurs caractéristiques [44, p. 2]

Paramètre de PA	Mesure	Caractéristique
PA systolique	La maxima → 100-130 mmHg	Rigidité artérielle
PA diastolique	La minima → 60-80 mmHg	Résistance artériolaire Perfusion coronaire
PA pulsée (différentielle)	PP = PAS – PAD	Elasticité des parois
PA moyenne	PAM = PAD + (1/3) × (PAS – PAD)	Perfusion tissulaire pour un débit continu

Chapitre II : l'hypertension artérielle

Ces déterminants dépendent de deux facteurs :

- Le débit cardiaque (Q_c) qui représente le produit de la fréquence cardiaque (F_c) contrôlée par un système hormonal et nerveux et le volume d'éjection systolique.
- La résistance vasculaire périphérique (RVP) ; qui dépend du rayons des vaisseaux et de la viscosité du sang.

La pression artérielle subit :

-Une régulation nerveuse à court terme par l'intermédiaire du système nerveux autonome qui régule instantanément la fréquence cardiaque et la résistance vasculaire périphérique.

-Une régulation hormonale à moyen terme médiée par les hormones secrétées par la médullosurrénale (l'adrénaline et la noradrénaline), l'hormone antidiurétique (ADH) secrétée par l'hypophyse cette hormones une fois libérée engendre une vasoconstriction intense, le facteur natriurétique auriculaire (FAN) qui diminue la résistance vasculaire périphérique par vasodilatation des artérioles lors de l'augmentation de la PA, enfin la régulation hormonale est dominée par le système rénine-angiotensine-aldostérone qui représente une cascade de réactions qui commence par la libération de la rénine des cellules juxtaglomérulaire, cette rénine convertit l'angiotensinogène synthétisée par le foie en angiotensine I qui se transforme en angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion libérée par les poumons, l'angiotensine II a plusieurs cibles d'action qui donne à la fin une augmentation de la pression artérielle. (L'action de l'AT II est expliqué dans la figure 09).

-Une régulation rénale à long terme, basée essentiellement sur la régulation de la volémie en agissant directement sur la natriurèse et la diurèse et indirectement par l'aldostérone qui favorise la rétention hydro-sodée [44, p. 7].

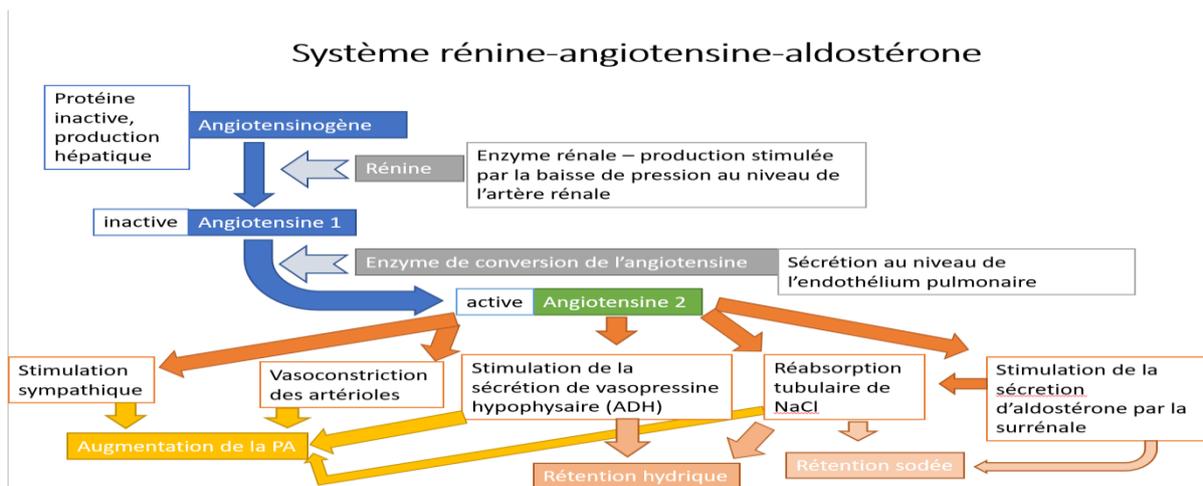


Figure 9 : schéma montrant l'intervention du SRAA dans la régulation de la pression artérielle [45].

Chapitre II : l'hypertension artérielle

Mécanismes de genèse de l'HTA :

Les troubles de régulation de la pression artérielle sont responsables majoritairement du développement de l'HTA, trois mécanismes sont décrits : [46]

- Mécanismes nerveux :

Représenté par une hyperactivité nerveuse sympathique périphérique, résultant de la stimulation sympatho-adrénergique excessive par l'intermédiaire des catécholamines libérés au niveau des terminaisons nerveuses adrénériques (noradrénaline) et au niveau de la médullosurrénale ; cette stimulation du système sympatho-adrénergique engendre l'augmentation du débit cardiaque (la stimulation des récepteurs B-1 adrénériques cardiaques) , elle cause également une artériolo-constriction par l'augmentation du tonus veineux (stimulation des récepteurs α -1 adrénériques vasculaires), ainsi que la stimulation des récepteurs B1-adrénérique de l'appareil juxtaglomérulaire ce qui active la libération de la rénine[46] .

- Mécanismes hormonaux :

L'activation excessive du système rénine angiotensine aldostérone SRAA qui est un système hormonal responsable du maintien de l'homéostasie hydro-sodée par une cascade de réactions qui se termine par la libération de l'angiotensine 2, cet angiotensine 2 est un puissant agent vasoconstricteur responsable de l'augmentation de la PA car il induit une artériolo-constriction par l'augmentation de la RVP (résistance vasculaire périphérique), il stimule la sécrétion d'aldostérone de la surrénale voire la rétention de l'eau et du sodium par l'élévation de la réabsorption du sodium au niveau du TCP[46] .

- Mécanismes rénaux :

La volémie est contrôlée par les reins par l'excrétion du sodium dans les urines, toute atteinte directe du parenchyme rénal affecte en premier lieu sa capacité de filtration, ce qui engendre une rétention hydro sodée suite à la diminution de l'excrétion du sodium, ce qui est l'origine d'une hyper volémie qui se termine par une élévation de la pression artérielle [47].

Chapitre II : l'hypertension artérielle

5. Complications :

- Les Cardiopathies hypertensives :

Le retentissement de l'HTA sur la fonction cardiaque est révélé dans la plupart des cas par une hypertrophie ventriculaire gauche, cette HVG est connue comme un marqueur des cardiopathies hypertensives qui se présentent généralement par une insuffisance cardiaque avec une fonction systolique normale ou diminuée. (559-567 Hypertension artérielle en Afrique subsaharienne[48].

- Insuffisance rénale chronique :

L'élévation pathologique de la pression artérielle endommage le parenchyme rénal, ce qui le rend incapable d'assurer ses fonctions correctement, cette association entre l'HTA et l'altération de la fonction rénale a un pronostic assombri et généralement morbide [49].

- AVC ischémique, plus dramatiquement une hémorragie intracrânienne:

L'accident vasculaire cérébral est un déficit neurologique qui constitue un problème de santé publique et la première cause d'handicap acquis de l'adulte dont l'hypertension artérielle est connue comme le facteur de risque le plus incriminé dans sa survenue [50].

- Complications oculaires : Essentiellement la rétinopathie hypertensive.

6. Diagnostic :

La prise en charge de l'HTA constitue un véritable défi de santé publique, cela nécessite la mise en œuvre des schémas de dépistage bien étudiés pour l'intégration des plans thérapeutiques précis vu que l'hypertension artérielle est souvent silencieuse et sa découverte est fortuite lors des prises systématiques de tension artérielle [51].

- **L'interrogatoire :** la recherche des complications secondaires (IC / IRC/ AVC), ou des facteurs de risque (Obésité, sédentarité, ATCD familiaux de maladies cardiovasculaire, tabagisme...etc.), des signes clinique tel que : céphalées occipitale matinale, insomnie, fatigabilité anormale, épistaxis, anévrisme ...etc [51].

- **La prise de tension artérielle :** constitue une étape importante dans le diagnostic de l'HTA.

Pour les mesure en clinique et à domicile une période de repos de 5 min doit précéder les mesures en utilisant un brassard adapté.

La prise de tension doit être réalisé en position assise puis debout pour les personnes âgés et les diabétique, Au cœur de la première consultation, une mesure de la PA à chaque bras est effectuée, sur le bras qui donne la valeur la plus élevée que les mesures ultérieures sont réalisées [51].

Chapitre II : l'hypertension artérielle

« L'HTA blouse blanche » est la constatation d'une HTA en consultation avec une PA normale en dehors du cabinet médical.

Les mêmes conditions de mesures doivent être respectés en cas d'auto mesure tensionnelle [52].

- **Bilan para clinique** : un bilan minimal est préconisé devant tout HTA qui comporte : l'ionogramme sanguin, la glycémie à jeun, la créatininémie, HDL, LDL, cholestérol, uricémie, l'électrocardiogramme. D'autres bilans peuvent être demandé selon l'orientation de l'interrogatoire [53].

7. **Traitement** :

Il existe cinq classes thérapeutiques de choix pour initier le traitement antihypertenseur, chacune de ces classes a des avantages et des limitations d'usage, le tableau suivant montre les conditions cliniques favorisant l'utilisation d'une classe ou l'autre.

Chapitre II : l'hypertension artérielle

Tableau08 : les antihypertenseurs et les conditions cliniques de leur utilisation[52, p. 2]

La classe thérapeutique	Condition d'utilisation
Diurétiques	
Thiazides	-Hypertension systolique isolée chez la personne âgée - Insuffisance cardiaque
Antagoniste de l'aldostérone	-IC* -Prévention secondaire après IDM
Diurétiques de l'anse	-IC* -IR avancée
Antagoniste de l'angiotensine II	-IR -Néphropathie diabétique -Hypertrophie ventriculaire gauche - Protéinurie/micro albuminurie -Fibrillation auriculaire -Syndrome métabolique -Toux induite par les inhibiteurs de l'ECA
Bétabloquants	-Angine de poitrine - Prévention secondaire après infarctus du myocarde -Insuffisance cardiaque -Glaucome -Grossesse
Inhibiteurs calciques	
Dihydropyridine	-Hypertension artérielle isolée chez la personne âgée -Angine de poitrine -Hypertrophie ventriculaire gauche -Athérosclérose coronarienne ou carotidienne -Grossesse -Hypertension chez le malade de race noire
Vérapamil	-Angine de poitrine -Athérosclérose carotidienne -Tachycardie supraventriculaire
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	-Insuffisance cardiaque -Dysfonction ventriculaire gauche -Prévention secondaire après infarctus du myocarde -Néphropathie diabétique -Néphropathie d'origine non diabétique -Hypertrophie ventriculaire gauche - Athérosclérose carotidienne - Protéinurie/micro albuminurie - Fibrillation auriculaire -Syndrome métabolique

**Chapitre III : Association entre la
vitamine D et l'HTA :**

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

Vitamine D et hypertension:

En raison de la découverte de récepteurs intracellulaires de la vitamine 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 modèle in vivo et in vitro.

1. Système rénine angiotensine :

Plusieurs mécanismes possibles peuvent expliquer la régulation de la pression artérielle par la vitamine D, l'un d'eux est le système rénine-angiotensine (SRAA).

Le SRA est une cascade réactionnelle qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle, des électrolytes et de l'homéostasie volumique. La composante limitant le taux de cette cascade est la rénine, une protéase synthétisée et sécrétée principalement par l'appareil juxtaglomérulaire (JG) dans le néphron [54].

La fonction principale de la rénine est de cliver l'angiotensinogène pour produire l'angiotensine I (Ang I). L'Ang I est ensuite converti en Ang II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). L'Ang II est l'effecteur central du SRAA, qui exerce diverses actions dans de multiples organes, y compris le cerveau, le cœur, les reins, les glandes surrénales et le système vasculaire périphérique, pour réguler la pression artérielle et l'équilibre électrolytique et volumique extracellulaire [54].

Une stimulation inappropriée du SRAA a été associée à l'hypertension et aux complications cardiovasculaires. En raison du rôle central de la rénine dans le SRAA, une régulation rigoureuse de sa synthèse et de sa sécrétion est essentielle [54].

De nombreuses études ont montré que le niveau de 1,25(OH)₂D dans le sérum est inversement associé avec la tension artérielle ou l'activité de la rénine plasmatique chez les hypertendus [54].

Bien que la relation entre les taux circulants de vitamine D et l'activité de la rénine ait été précédemment suggérée dans des études cliniques essentielles sur l'hypertension, il a récemment été démontré que le 1,25 (OH) 2D module directement le SRAA [55].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la relation entre la 25(OH)D sérique, la PTH et le SRAA. Il a été démontré que la vitamine D inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone en inactivant l'expression du gène de la rénine et en inhibant la synthèse de la rénine. La suppression de la rénine inhibe la formation d'angiotensine II, qui augmente la rétention de sel et la tension artérielle en stimulant la sécrétion d'aldostérone et en augmentant la vasoconstriction [56].

Des études animales ont montré que la 1,25(OH)₂D régule négativement l'expression de la rénine, et ceci indépendamment des taux de PTH et de calcium sérique, chez des souris déficientes en récepteur de la vitamine D, avec une expression de la rénine et une production plasmatique d'angiotensine II extrêmement élevées [57].

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

Dans les essais cliniques, il a été rapporté que le traitement à la vitamine D réduisait la tension artérielle chez les patients hypertendus ou les personnes âgées. Dans plusieurs cas, le traitement par le 1,25(OH)₂D a été montré pour réduire l'activité de la rénine plasmatique, les niveaux d'Ang II, la pression artérielle et la cardiomyopathie hypertrophique [54].

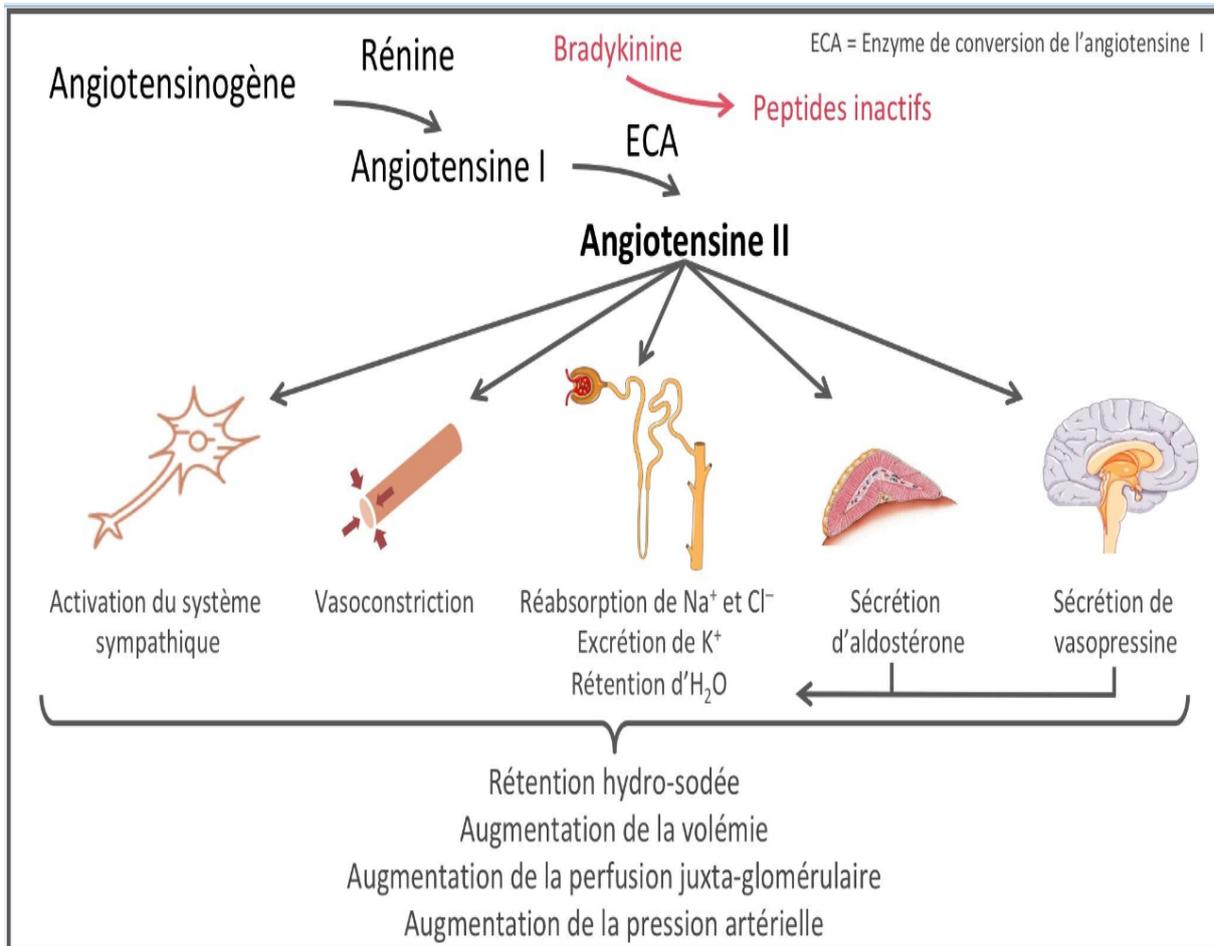


Figure10 : système rénine angiotensine [58].

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

2. Relation vitamine D et PTH :

La vitamine D est associée avec la tension artérielle via son action sur la régulation de l'absorption du calcium par l'intestin et son interaction avec l'hormone parathyroïdienne dans le maintien de l'homéostasie du calcium.

Une étude longitudinale a montré que des concentrations plus faibles de 25(OH)D n'étaient pas associées au risque d'hypertension incidente, tandis que des concentrations sériques plus élevées de PTH (≥ 65 pg/ml) étaient associées à un risque accru d'hypertension de 27 % par rapport à des concentrations de PTH plus faibles (<33 pg/ml) [56].

Contrairement à la vitamine D, la PTH est connue comme un stimulateur de la libération de la rénine en activant le système rénine-angiotensine aldostérone. De plus, la PTH peut affecter la pression artérielle par son effet pro-sclérotique sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, ce qui peut contribuer à l'épaississement de la paroi vasculaire et, par conséquent, entraîner une pression artérielle plus élevée. De plus, la PTH active la 1- α -hydroxylase rénale, qui augmente la 1,25(OH) 2D3. Une augmentation de la 1,25(OH)2D3 sérique stimule l'afflux de calcium dans diverses cellules, y compris les cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui entraîne une contraction et une augmentation de la résistance vasculaire périphérique [56].

L'insuffisance en vitamine D s'associe fréquemment à une élévation de la PTH (hyperparathyroïdie secondaire). L'élévation de la PTH est associée à des effets sur les vaisseaux avec hypertension artérielle, à des effets sur le myocarde avec hypertrophie myocardique et à une action pro-arythmogène [59]. De plus, le récepteur de la PTH est retrouvé dans l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses, ce qui suggère que la PTH peut avoir des influences régulatrices sur la paroi du vaisseau directement [59].

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

3. Action de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires :

L'endothélium vasculaire est la couche mince unique de cellules qui recouvre tous les vaisseaux sanguins et qu'est responsable de la régulation des fonctions du système vasculaire, telles que:

- agir comme une barrière pour l'échange de fluides, d'électrolytes, de macromolécules et de cellules entre les espaces intravasculaires et extravasculaires.
- régulation des muscles lisses par la synthèse de substances vaso-actives telles que l'oxyde nitrique, la PGI₂ et l'endothéline-1.
- Modulation de l'agrégation plaquettaire.
- modulation de l'adhésion leucocytaire et de la migration trans-endothéliale et l'expression des molécules d'adhésion [60].

La dysfonction endothéliale est une caractéristique de la physiopathologie de la vascularisation artérielle. Les facteurs de risque pour le dysfonctionnement de l'endothélium comprennent l'hyperlipidémie, l'obésité, le vieillissement et le tabac. Le dysfonctionnement endothélial est une cible importante pour la prévention et la reconnaissance précoce des maladies cardiovasculaires [60].

La forme bioactive 1,25 (OH) 2D₃ de la vitamine D entraîne une protection des parois vasculaires. Cette forme se produit via l'enzyme 1 α -hydroxylase par conversion de la vitamine D dans les cellules musculaires lisses endothéliales et vasculaires.

En outre, 1,25(OH) 2D₃ inhibe l'activation des cellules endothéliales médiée par les cytokines ainsi que l'expression de la molécule d'adhésion qui implique le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α). Une multitude de preuves existent indiquant que l'induction de molécules d'adhésion est une étape cruciale dans la progression des lésions endothéliales vers l'athérosclérose [60].

Les molécules d'adhésion facilitent le recrutement des monocytes circulants, qui se différencient ensuite en macrophages. Le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) oxydé est progressivement absorbé par les macrophages puis incorporé dans les cellules spumeuses. La formation de cellules spumeuses amplifie la réponse inflammatoire.

Les cytokines sécrétées par les lésions endothéliales stimulent la prolifération des muscles lisses et la migration dans l'intima et la média. Par conséquent, la vitamine D qui réduit essentiellement l'expression des molécules d'adhésion, inhibe la vasoconstriction dépendante de l'endothélium, module le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), et entrave la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et activation des macrophages [60].

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

4. La vitamine D et calcification vasculaire :

La vitamine D réduirait les calcifications vasculaires, en particulier par son action inhibitrice sur certaines métalloprotéinases. À noter qu'il y aurait une augmentation des calcifications vasculaires en présence d'insuffisance en vitamine D mais aussi en présence d'une intoxication à la vitamine D [59].

La pression pulsée est la différence entre la pression artérielle systolique et diastolique. Elle reflète l'état du tronc de l'aorte, la perte d'élasticité de l'aorte est responsable de l'augmentation de la pression pulsée. En cas d'insuffisance rénale chronique, les patients développent une athérosclérose accélérée, une calcification de la media, une réduction de la compliance vasculaire conduisant à une augmentation de la pression pulsée.

Les analogues de la vitamine D tels que le paricalcitol et le calcitriol sont utilisés couramment dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique [57].

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 du vit D et particulièrement par le paricalcitol indépendamment du taux de la PTH et de la calcémie. Cet avantage serait lié au fait que le paricalcitol n'augmente pratiquement pas la calcémie contrairement au calcitriol[61].

D'autre part, l'excès de vitamine D chez les patients en insuffisance rénale chronique conduit au risque immédiat d'hypercalcémie, suivie d'hyperphosphatémie, une augmentation du produit phosphocalcique est à l'origine d'une calcification des vaisseaux [61].

Le mécanisme de ce dernier est comme suit : Dans des conditions physiologiques, la régulation endocrinienne du métabolisme du phosphate s'effectue par trois rétroactions différentes :

La forme active de la vitamine D circulante active le promoteur FGF23 dans l'os. Le FGF23 sécrété inhibe la production de la forme active de la vitamine D dans les reins. Au contraire, la PTH active sa production. Enfin, le FGF23 bloque le promoteur PTH dans les glandes parathyroïdes. Une protéine transmembranaire existant également sous forme soluble, Klotho, est le co-facteur essentiel de l'activité biologique du FGF23 qui peut aussi réguler par elle-même la calcémie et la PTH. Les processus pathologiques dérivés de l'IRC à un stade précoce sont liés à la sécrétion accrue de FGF23 par l'os agissant dans le rein, où Klotho est sous-exprimé, pour maintenir un équilibre neutre en phosphate. Il en résulte une suppression de la production rénale de vitamine D qui déclenche le développement précoce d'une hyperparathyroïdie secondaire. L'excès de FGF23 est également associé à des dysfonctionnements vasculaires, à l'athérosclérose et à l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) [62].

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

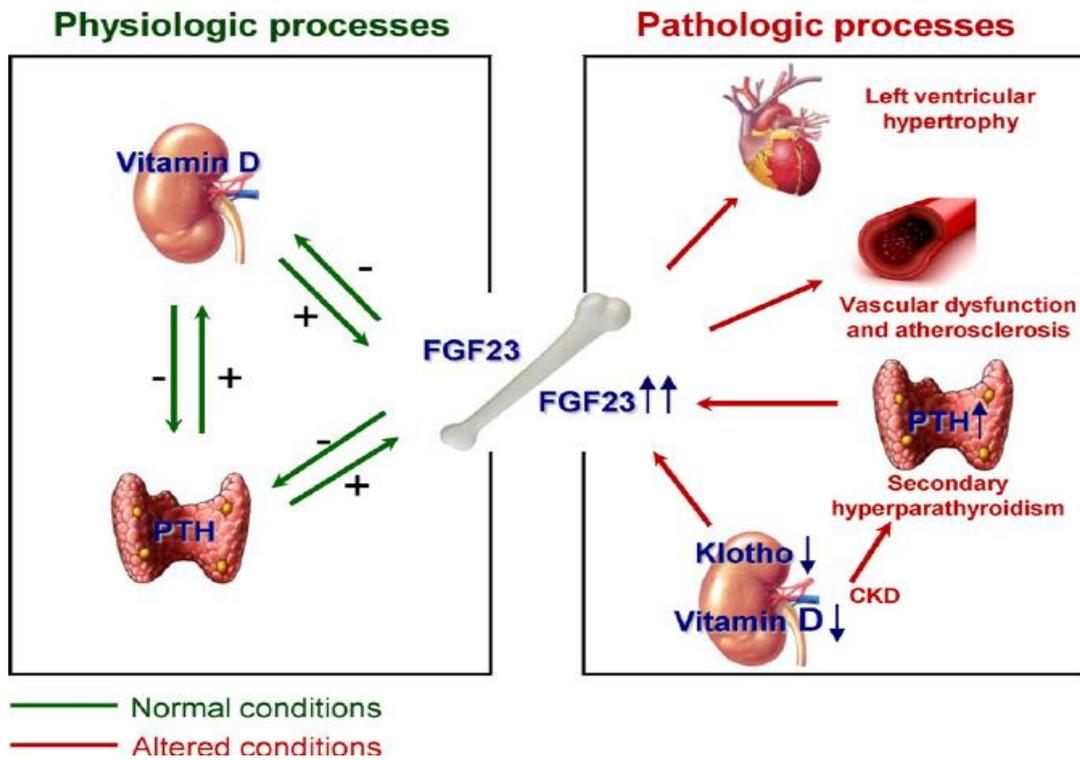


Figure 11: La régulation endocrinienne du métabolisme du phosphate[63].

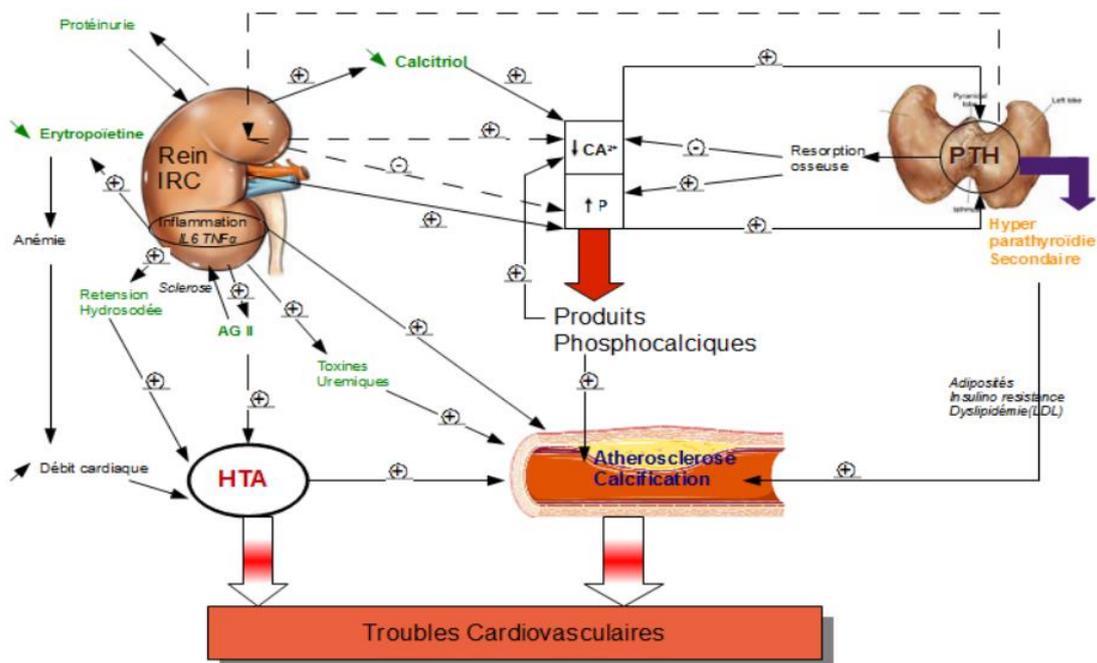


Figure 12 : Processus physiopathologique simplifié de l'insuffisance rénale chronique [64].

Chapitre III : Association entre la vitamine D et l'HTA

5. Le VDR exprimé au niveau des cardiomyocytes et son relation avec l'HTA :

Les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et celles de l'endothélium vasculaire, en particulier les fibroblastes qui expriment le VDR et l'enzyme 1α -hydroxylase, permettant la production de la forme active de la vitamine D, le calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ à partir de la $25(\text{OH})\text{D}$.

Des gènes surexprimés dans l'hypertrophie myocardique (tel que le peptide atrial natriurétique) possèdent des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) et sont réprimés par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ chez l'animal et en cultures cellulaires.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la prolifération des cardiomyocytes, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et son analogue le paricalcitol modulent les performances contractiles des cardiomyocytes isolés de rat et de souris. Le génotype du VDR pourrait influencer le système cardiovasculaire comme le suggère un lien entre le polymorphisme du VDR et l'hypertrophie du ventricule gauche ainsi que sa progression chez l'insuffisant rénal terminal et chez les hémodialysés [59].

Il est reconnu que la PTH augmente les taux du calcium dans les cellules intracellulaires. Aussi le réduit du taux de calcium cellulaire dans les cardiomyocytes provoque une amélioration du tonus vasculaire.

La supplémentation en vitamine D entraîne la réduction du niveau de PTH, par conséquence une diminution du tonus vasculaire et modération du tension artérielle [65].

L'activation des cellules musculaires lisses et la modification de leur phénotype (passage d'un phénotype musculaire à celui d'ostéoblastes) par la vitamine D ont été bien démontrées comme pouvant jouer un rôle crucial dans la progression de l'athérosclérose et des calcifications vasculaires. 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[61].

Partie pratique :

Objectifs

1. Objectifs :

1.1. Objectif principal :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'effet de supplémentation en vitamine D chez une population de patients hypertendus traités et suivis en consultation externe au niveau du service de médecine interne du CHU de Blida.

1.2. Objectifs secondaires :

- 1) Déterminer la prévalence du déficit en vitamine D chez les patients hypertendus.
- 2) Etudier la corrélation entre la vitamine D et les chiffres tensionnels chez les patients hypertendus.
- 3) Comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques des patients hypertendus en fonction du statut en vitamine D.

2. Méthodologie :

2.1. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte, rétrospective, menée entre Février 2022 et Mai 2022, au niveau du service de médecine interne de l'hôpital Frantz-Fanon, centre hospitalo-universitaire Blida.

2.2. Population :

Dans cette étude rétrospective, tous les patients suivis au niveau du service de médecine interne, dont le diagnostic d'HTA a été établi et auxquels une supplémentation en vitamine D a été prescrite entre le 10 Décembre 2017 et le 11 Septembre 2019, ont été inclus.

- Critère d'inclusion :

- Tous les patients avec une hypertension artérielle, auxquels une supplémentation en vitamine D a été prescrite.

- Critères d'exclusion :

- Les patients ayant des dossiers incomplets.
- Les patients hypertendus non supplémentés en vitamine D.
- Les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale.
- Les femmes enceintes.
- Les patients ayant une pathologie tumorale.

2.3 Méthode de travail :

2.3.1 Recueil des données :

Une fiche de renseignement a été utilisée, rassemblant les données suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques :

- Age.
- Sexe.

- Données anthropométriques :

-
- Poids (kg)
- Taille (m)
- IMC : calculé par la formule (poids [kg]/ taille²[m²]). L'obésité a été définie, selon les critères de l'OMS, par un IMC>30kg/m².

- Tabagisme :

Méthodologie

- **Dyslipidémies :**
- **Antécédents personnels :**

- Accident vasculaire cérébral.
- Insuffisance coronarienne.
- Insuffisance rénale.

- **Activité physique journalière :**

- Moins de 30 min.
- Entre 30 et 60 min.
- Plus de 60 min.

- **Médicaments antihypertenseurs pris par le patient :**

- Les inhibiteurs de système rénine angiotensine II.
- Les inhibiteurs calciques.
- Les bêtabloquants.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- Les diurétiques.

- **Cliniques :**

- La mesure de :

La pression artérielle systolique (PAS).

La pression artérielle diastolique (PAD).

La fréquence cardiaque.

Les mesures ont été prises avant et après supplémentation.

- **Paramètres biologiques :**

Les paramètres biologiques ont été mesurés au niveau du laboratoire des UMC – unité Frantz Fanon –CHU –Blida.

- **Prélèvement :**

Le sang, prélevé par ponction veineuse; centrifugé a 3000tr/min pendant 5 min.

Méthodologie

▪ 25 (OH) vitamine D total :

Principe :

Par immunodosage compétitif séquentiel (VIDAS ® 25-OH Vitamin D Total.)

Le test est effectué automatiquement par l'instrument. Le réceptacle à phase solide (SPR®) sert de phase solide et un dispositif de pipetage pour le dosage. L'échantillon est mélangé avec un réactif de prétraitement pour séparer le 25 (OH) D de sa protéine de liaison. L'échantillon prétraité est ensuite transféré dans le puits contenant un anticorps anti-vitamine D (conjugué) marqué à la phosphatase alcaline (ALP). L'antigène de la vitamine D présent dans l'échantillon et l'antigène de la vitamine D recouvrant l'intérieur du SPR entrent en compétition pour les sites de liaison sur le conjugué anticorps anti-vitamine D-ALP.

Au cours de l'étape de détection finale, le substrat (phosphate de 4-méthylumbelliféryle) est cyclé dans et hors du SPR. L'enzyme conjuguée catalyse l'hydrolyse de ce substrat en un produit fluorescent (4-méthylumbelliférone) dont la fluorescence est mesurée à 450 nm. L'intensité de la fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène de vitamine D présent dans l'échantillon. Les résultats sont automatiquement calculés par l'instrument par rapport à la courbe d'étalonnage. Cette méthode présente un seuil de détection à 8.1ng/ml, une limite de linéarité à 150 ng/ml, et un CV allant de 2.1 à 16%.

Valeurs de référence :

Valeur optimal : 25OH vitamine D > 30ng/ml (75nmol/L).

Insuffisance : 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L).

Carence: 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L).

Carence sévère: < 10 ng/ml (<25 nmol/L).

▪ Urée :

Principe: Cinétique-UV

L'uréase catalyse l'hydrolyse de l'urée présente dans l'échantillon en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). L'ammoniac formé est incorporé à l'α-cétoglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle du NADH en NAD⁺ :



La diminution de la concentration de NADH, H⁺ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : λ= 340 nm.

Valeurs de référence : 0.15-0.45 g/l (2.49-7.49 mmol/l)

Méthodologie

▪ Créatinine :

Principe: méthode de Jaffé non compensée; cinétique colorimétrique sans déprotéinisation.

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon.

Longueur d'onde : $\lambda = 492$ nm (490-510).

Valeurs de référence :

- Homme : 7-14 mg/l.
- Femme : 6-11 mg/l.

▪ Glycémie :

Principe : méthode enzymatique au glucose oxydase.

Glucose + O + H₂O → acide gluconique + H₂O₂

(Enzyme : glucose oxydase)

2 H₂O₂ + Phénol + 4Amino-antipyrine → quinone imine rose + 4H₂O

(Enzyme : peroxydase)

Longueur d'onde : $\lambda = 505$ nm (492-550).

Valeurs de référence : 0,7-1,1 g/l.

▪ Cholestérolémie :

Principe : Méthodes enzymatiques utilise le cholestérol oxydase

Cholestérol estérase: cholestérol estérifié → cholestérol libre + AG

Cholestérol-oxydase: cholestérol + O₂ → 4 cholestenone + H₂O₂

POD: H₂O₂ + chromogène réduits → chromogène colorée

Longueur d'onde : $\lambda = 505$ nm (492-550).

Valeurs de référence : 1.4-2.0 g/l.

▪ HDL :

Le dosage direct du cholestérol HDL a été utilisé, le principe est de bloquer les autres lipoprotéines avec des anticorps anti apo B.

Le dosage du cholestérol HDL est effectué par méthode enzymatique.

Valeurs de référence : >0.5g/l (femme), >0.4g/l (homme).

Méthodologie

▪ LDL :

La formule de Friedewald :

-Pour des concentrations exprimées en g/l :

$\text{Chol. LDL} = \text{Chol. Total} - (\text{Chol. HDL} + \text{TG}/5)$.

Les TG doivent être inférieures à 4 mmol/l (3,5 g/l).

Si les triglycérides sont supérieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l) le cholestérol LDL peut être calculé par **la formule de Planella**:

$\text{Chol. LDL (mmol/l)} = 0,41 \text{ CT (mmol/l)} - 0,32 \text{ TG (mmol/l)} + 1,7 \text{ apo B(g/l)} - 0,27$.

Valeurs de référence : à interpréter en fonction du risque cardiovasculaire, chez le sujet à risque faible cette valeur doit être <1.5g/l.

▪ Triglycéridémie :

Principe : dosage enzymatique du glycérol libéré après hydrolyse des triglycérides par la lipase.

Lipase : $\text{TG} + 3 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow \text{Glycérol} + 3 \text{ AG}$

GK : $\text{Glycérol} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glycérol-3-phosphate} + \text{ADP}$

GPO: $\text{G}_3\text{P} + \text{O}_2 \rightarrow \text{DHAP} + \text{H}_2\text{O}_2$

Peroxydase: $2 \text{ H}_2\text{O}_2 + \text{Chromogène Incolore} \rightarrow 4 \text{ H}_2\text{O} + \text{Chromogène coloré}$

L'intensité de la coloration lue à 505 nm est proportionnel à la concentration de TG dans l'échantillon.

Valeurs de référence : 0.5-1.5g/l

▪ Ionogramme sanguin : Na+, K+, Cl-

Principe : méthode potentiométrique par électrode sélective.

Le système de mesure se comporte comme une pile avec deux électrodes (électrode de référence et l'autre de mesure). Il permet de mesurer la différence de potentiel créée par la présence des ions dans la solution.

Valeurs de référence :

Na+ : 135-145 mmol/l.

K+ : 3,5-5 mmol/l.

Cl- : 98-108 mmol/l.

▪ Acide urique :

Principe :

L'acide urique est catabolisé par l'uricase en allantoiné avec en parallèle une oxydation de l'H₂O en H₂O₂. Dans une 2eme réaction, le peroxyde d'hydrogène (2H₂O₂) est réduit en H₂O, sous l'action d'une peroxydase (POD), avec réduction d'un chromogène incolore (4-aminophénazone (4-AF) et du 2-4 Diclorophénolsulfonate (DCPS)) en un composé coloré.

$\text{Acide urique} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Allantoïne} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}_2$ (Uricase).

$2\text{H}_2\text{O}_2 + 4\text{-AF} + \text{DCPS} \rightarrow \text{Quinonamine} + 4\text{H}_2\text{O}$ (E : POD).

Méthodologie

L'intensité de la couleur rouge du Quinonamine formée est proportionnelle à la Concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda = 505$ nm.

Valeurs de référence :

- Femme : 25 - 60 mg/l.
- homme : 30 - 70 mg/l.

- **Evolution :**

- Des taux sanguin de vitamine D.
- Des chiffres de la pression artérielle.

- Ces renseignements ont été obtenus à partir des dossiers médicaux des malades, à la base recueillis par les médecins du service lors de l'interrogatoire et l'examen clinique.
- Tous les examens biologiques ont été réalisés au niveau du laboratoire des urgences.

2.3.2 Analyse statistique :

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres de cas et de pourcentages, les variables quantitatives continues sont résumées par leurs moyennes et écarts-types.

Pour comparer entre les groupes prédéfinis, nous avons utilisé selon les cas :

-Le test de Chi² (χ^2) ou le test exact de Fischer pour comparer des variables qualitatives (les pourcentages).

-Le test de T Student échantillons indépendants pour comparer les variables quantitatives entre deux groupes.

-Le test ANOVA pour comparer les variables quantitatives entre plusieurs groupes.

-Le test t de Student pour échantillons appariés pour comparer les variables quantitatives d'un même groupe, avant et après supplémentation.

-Le test de corrélation pour étudier l'association (ou dépendance) entre deux variables quantitatives, et cela à l'aide d'un coefficient de corrélation « r », compris entre -1 et 1. Plus le coefficient est proche de 1 (ou de -1), plus la corrélation linéaire entre les variables est forte.

- Une valeur $p < 0.05$ a été retenue comme statistiquement significative.

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS.25.

Résultats

3. Résultats :

3.1. Analyse descriptive :

- **Population :**

Durant notre période d'étude nous avons colligé au total 155 patients hypertendus qui ont été suivis, entre Décembre 2017 et Septembre 2019, au niveau l'unité de consultation du service de médecine interne de l'hôpital Frantz-Fanon, centre hospitalo-universitaire Blida.

- **Données démographiques :**

- **Répartition des patients en fonction du sexe :**

La répartition de la population selon le sexe montre une prédominance féminine (57% femmes, 43% hommes) avec une sex-ratio de 1,31 (F/H).

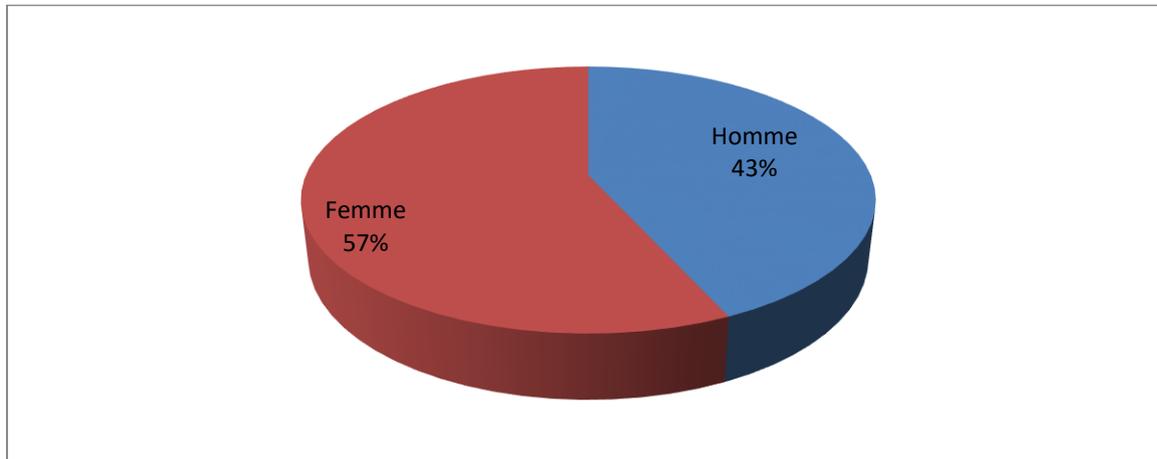


Figure 1 : répartition des patients en fonction du sexe.

- **Répartition des patients en fonction de l'âge :**

L'âge moyen de la population de l'étude était de $56.5 \pm 11,8$ ans avec un minimum de 28 ans et un maximum de 93 ans. Les femmes étaient significativement plus âgées que les hommes ($p=0.02$).

Tableau 1 : Caractéristiques de l'âge chez la population de l'étude.				
	Total	Homme	Femme	P
Age (ans)	$56.5 \pm 11,8$	$58,9 \pm 12,1$	$54,6 \pm 11,2$	0,02
Minimum	28	-	-	
Maximum	93	-	-	
p: Test de T student				

Résultats

- **Données anthropométriques :**

✓ Valeurs moyennes :

Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques chez la population de l'étude.				
	Total	Homme	Femme	P
Poids (Kg)	78,6 ± 14,5	80,1 ± 14,6	77,4 ± 14,5	0,26
Taille (m)	1,62 ± 0,1	1,67 ± 0,1	1,57 ± 0,1	<0,0001
IMC (Kg/m ²)	30,1 ± 5,9	28,7 ± 5,9	31,2 ± 5,7	0,01
p: Test de T student				

L'IMC moyen était de 30,1 ± 5,9, les femmes avaient significativement des valeurs plus élevées d'IMC (p=0,01).

La taille moyenne était de 1,62 ± 0,1. Elle était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (p<0,0001).

- **Répartition en fonction de l'obésité générale :**

Tableau 3: Répartition des patients selon l'obésité_				
	Homme	Femme	Total	P
Non obèses n (%)	44 (30,2)	37 (25,3)	81 (55,5)	0,002
Obèses n (%)	19 (13)	46 (31,5)	65 (44,5)	
p : Test de Chi2				

L'obésité était significativement plus fréquente chez les femmes (p=0,002).

- **Habitudes comportementales :**

- **Tabac :**

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction du tabagisme.				
	Homme	Femme	Total	P
Non-fumeurs n (%)	52 (33,5)	88 (56,8)	140 (90,3)	<0,0001
Fumeurs n (%)	15 (9,7)	0	15 (9,7)	
p: Test de Chi2				

Quinze (15) patients étaient des fumeurs actifs, la totalité d'eux était des hommes avec un pourcentage de 9.7% de la population étudiée (p<0,0001).

Résultats

- **Activité physique:**

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'activité physique

	Homme	Femme	Total	P
<30 (min)(%)	35 (22,6)	56 (36,1)	58,7 (58,7)	0,04
30 – 60(min) (%)	26 (16,8)	31 (20)	57 (36,8)	
>60(min) (%)	6 (3,9)	1 (0,6)	7 (4,5)	
p: Test de Chi2				

La majorité des patients avaient une activité physique inférieure à 30 minutes par jour. Les hommes avaient significativement une activité physique plus importante que les femmes (**p=0,04**).

- **Antécédents cliniques :**

- **Le diabète :**

Tableau 6: Répartition des patients selon la présence de diabète

	Homme	Femme	Total	p
Non diabétiques n (%)	50 (32,3)	68 (43,9)	118 (76,1)	0,7
Diabétiques n (%)	17 (11)	20 (12,9)	37 (23,9)	
p : Test de Chi2				

Aucune différence significative entre les deux sexes n'a été trouvée.

- **Dyslipidémies :**

- ✓ **Hypercholestérolémie :**

Tableau 7 : Répartition des patients selon la présence d'hypercholestérolémie

	Homme	Femme	Total	P
Non (%)	53 (34,2)	54 (34,8)	107 (69)	0.018
Oui (%)	14 (9)	34 (21,9)	48 (31)	
P :Test de Chi2				

L'hypercholestérolémie était significativement plus fréquente chez les femmes comparées aux hommes (**p=0.018**).

Résultats

✓ Hypertriglycémie :

	Homme	Femme	Total	P
Non (%)	43 (27,7)	56 (36,1)	99 (63,9)	0.9
Oui (%)	24 (15,5)	32 (20,6)	56 (36,1)	
p : Test de Chi2				

Aucune différence significative entre les deux sexes n'a été trouvée.

• Antécédents de pathologies cardiovasculaires :

▪ Insuffisance Coronarienne:

	Homme	Femme	Total	P
Non (%)	61 (39,6)	85 (55,2)	146 (94,8)	0,24
Oui (%)	5 (3,2)	3 (1,9)	8 (5,2)	
p : Test de Chi2				

Au total, 8 patients avaient les antécédents d'insuffisance cardiaque, aucune différence significative entre les deux sexes n'a été trouvée.

▪ AVC :

	Homme	Femme	Total	P
Non (%)	62 (40)	87 (56,1)	149 (96,1)	0.04
Oui (%)	5 (3,2)	1 (0,6)	6 (3,9)	
p : Test de Chi2				

L'AVC était significativement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (**p=0,04**).

• Paramètres hémodynamiques :

	Total	Homme	Femme	P
PAS (mmHg)	159 ± 27,7	163,4 ± 28,4	155,6 ± 26,9	0,081
PAD (mmHg)	89,4 ± 14,9	93,2 ± 15,7	86,5 ± 13,8	0,006
FC (bpm)	80,7 ± 14,2	77,7 ± 15,4	83,1 ± 12,8	0,017
p : Test de T student				

Résultats

La pression artérielle diastolique était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes ($p=0,006$).

La fréquence cardiaque était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes ($p=0,017$).

- **Traitement :**

- **Répartition de la population en fonction des classes thérapeutiques administrées :**

- ✓ **Les patients sous monothérapie :**

Les diurétiques représentent la classe thérapeutique la plus prescrite dans la prise en charge de l'HTA chez nos patients, avec un pourcentage de 34% (20.8% pour les hommes et 13.4% des femmes), la différence n'était pas significative.

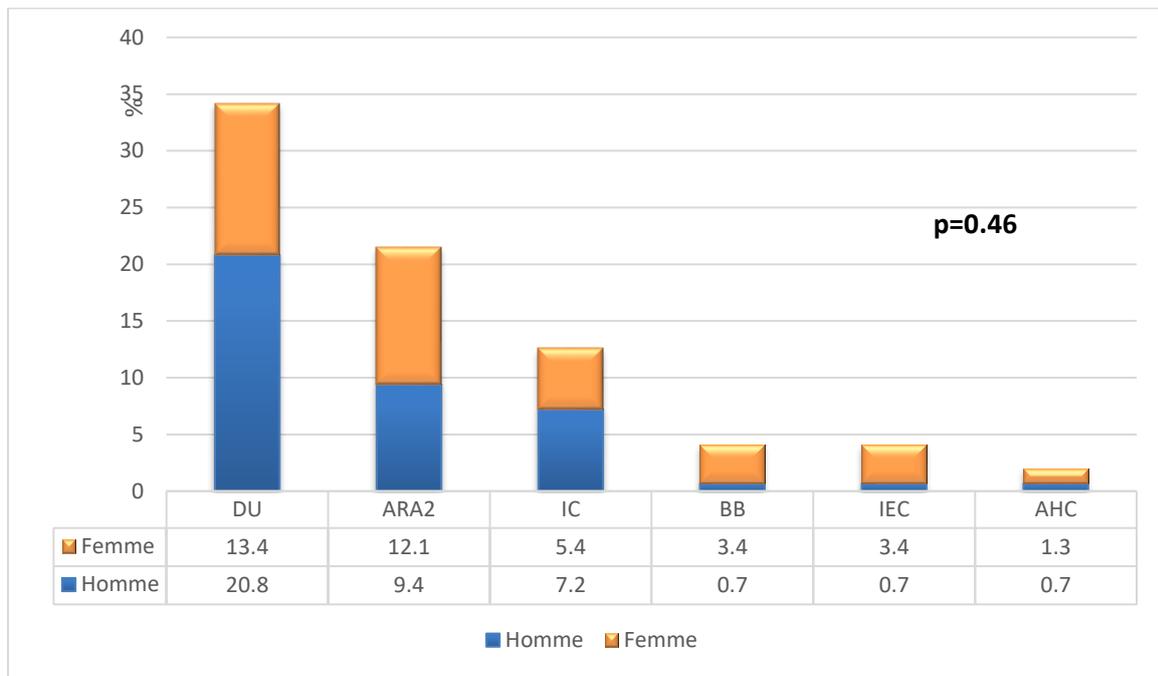


Figure 02 : Répartition des patients en fonction des classes thérapeutiques administrées en monothérapie.

- ✓ **Les patients sous bithérapie :**

En ce qui concerne la Bithérapie, on a noté qu'un pourcentage de 16.78 % de la population étudiée étaient sous l'association : antagoniste de récepteur d'angiotensine2 / diurétiques, aucune différence significative entre les deux sexes n'a été signalée.

Résultats

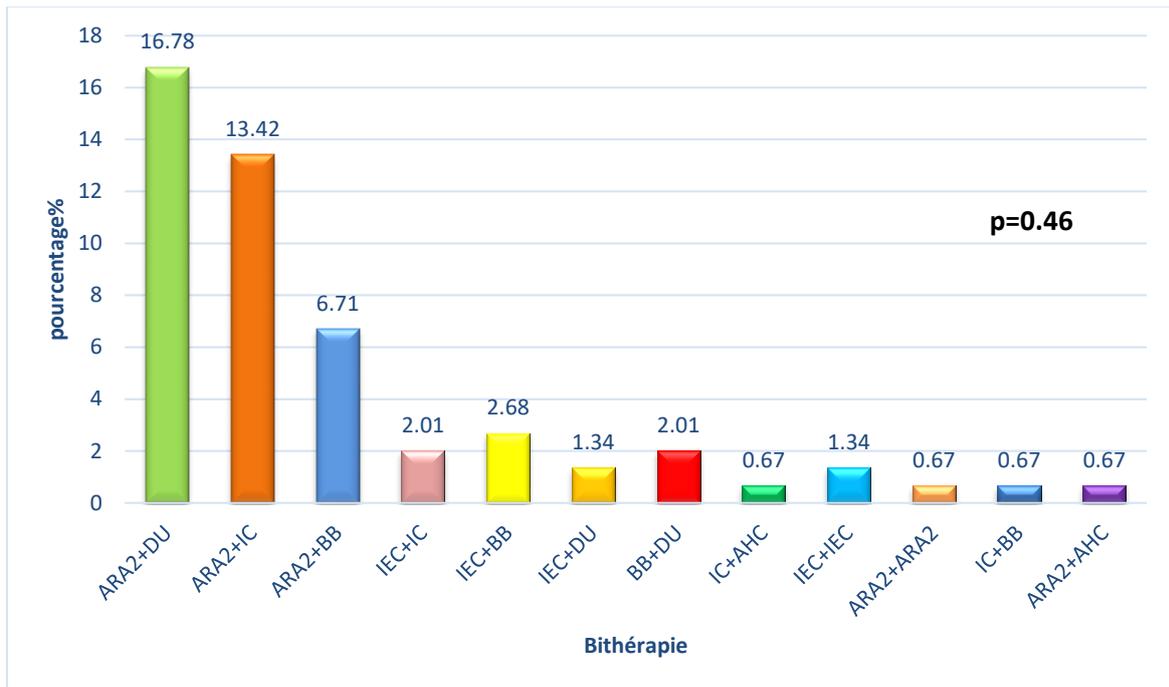


Figure 03 : Répartition des patients en fonction de la bithérapie prescrite.

✓ **Les patients sous trithérapie :**

On a noté que l'association (ARA2+DU+IC) était la trithérapie antihypertensive la plus prescrite, avec un pourcentage de 5.36 % de la population générale, aucune différence significative entre les femmes et les hommes n'a été signalée.

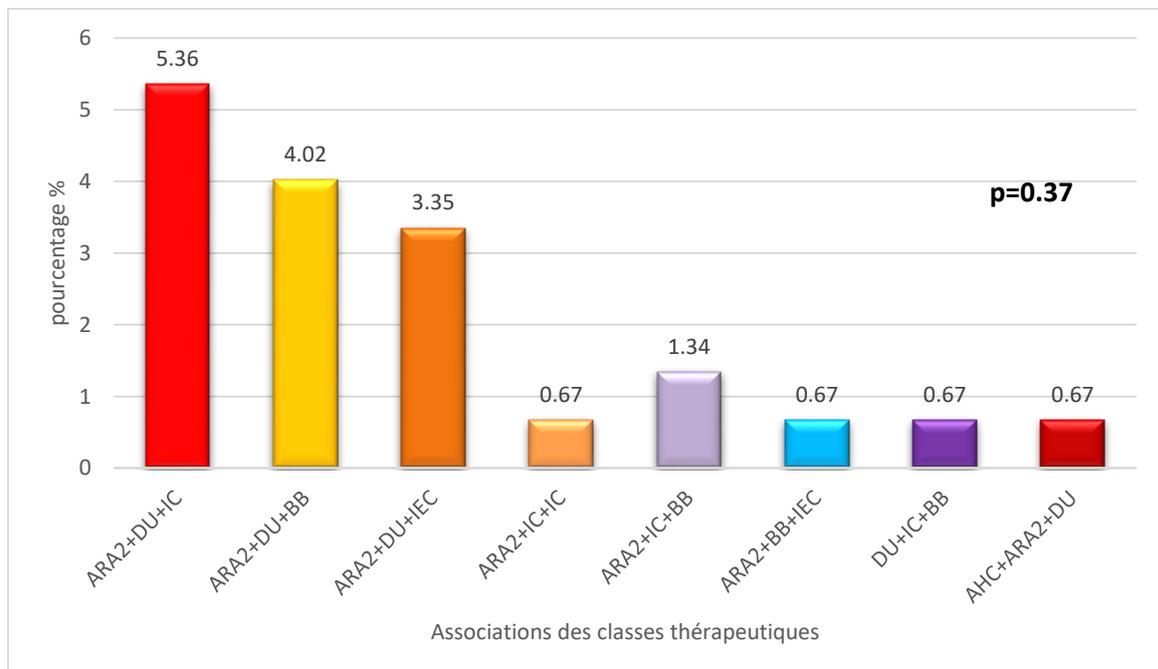


Figure04 : Répartition des patients en fonction de trithérapie.

Résultats

- Paramètres biologiques :

- Répartition de population en fonction du statut en vitamine D :

Tableau 12 : Répartition de population en fonction du statut en vitamine D

	Hommes	Femmes	Total	P
> 20ng/ml (%)	12 (7,70)	8 (5,20)	20 (12,9)	<0,0001
10 – 20ng/ml (%)	40 (25,80)	27 (17,40)	67 (43,20)	
< 10ng/ml (%)	15 (9,70)	53 (34,20)	68 (43,90)	
p : test de chi2				

La plus part des patients avaient une carence en vitamine D (43.2%) ou une carence sévère en vitamine D (43.9%). La carence sévère en vitamine D (<10ng/ml) était significativement plus fréquente chez les femmes (p<0,0001).

Tableau 13 : Valeurs moyennes de la vitamine D chez la population étudiée

	Hommes	Femmes	Total	P
25OH D (ng/ml)	14.65 ± 5.70	11 ± 6.64	12.28 ± 6.49	<0,0001
p : test de T student				

Les hommes avaient un taux de vitamine D significativement plus élevé que les femmes (p<0,0001)

- Caractéristiques des paramètres biologiques métaboliques chez la population étudiée:

Tableau14 : caractéristiques biologiques des patients

	Total	Homme	Femme	P
Glycémie (g/L)	1,1 ± 0,3	1,12 ± 0,4	1,09 ± 0,3	0,564
CT (g/L)	1,9 ± 0,4	1,76 ± 0,4	1,96 ± 0,5	0,006
TG (g/L)	1,4 ± 0,6	1,43 ± 0,7	1,43 ± 0,6	0,944
HDL (g/L)	0,5 ± 0,3	0,43 ± 0,2	0,53 ± 0,4	0,112
LDL (g/L)	1,3 ± 0,4	1,16 ± 0,4	1,34 ± 0,4	0,021
Créatinine (mg/L)	9,3 ± 2	10,53 ± 2,1	8,53 ± 1,6	<0,0001
AU (mg/L)	50,3 ± 16,7	57,49 ± 16,3	44,89 ± 15	<0,0001
K (mmol/L)	4,2 ± 0,4	4,24 ± 0,5	4,14 ± 0,4	0,192
p : Test t de student				

Résultats

Les femmes avaient significativement des taux plus élevés de cholestérol total et de cholestérol-LDL ($p=0,006$ et 0.021 respectivement).

Les hommes avaient significativement des taux plus élevés de créatinine et d'acide urique ($p<0,0001$).

3.2. Etude analytique :

- Avant supplémentation en vitamine D :
 - Analyse de la corrélation entre les paramètres hémodynamiques et la vitamine D :

Tableau 15 : Analyse de la corrélation entre les paramètres hémodynamiques et la vitamine D:

		Pas 0	Pad 0	FC 0
25 OH D 0 (ng/ml)	r	-0,177	-0,141	-0,122
	p	0,027	0,08	0,132

0 : avant supplémentation

Une corrélation négative faible mais significative a été trouvée entre les valeurs de la PAS et les valeurs de la vitamine D.

Une corrélation négative a été trouvée entre la PAD, la FC et la vitamine D mais cette corrélation n'était pas significative.

- Comparaison des chiffres tensionnels en fonction du statut en vitamine D:
- ✓ Comparaison de la pression artérielle systolique en fonction du statut en vitamine D:

Tableau 16: Comparaison de la pression artérielle systolique en fonction du statut en vitamine D:

25(OH)D	N	Moyenne chez la population totale	Minimum	Maximum	p
>20ng/ml	20	134,75 ± 28,3	100	175	0,002
10 – 20ng/ml	67	156,36±24,7	100	212	
<10ng/ml	68	157,3±24,8	112	220	

p: Test ANOVA

Résultats

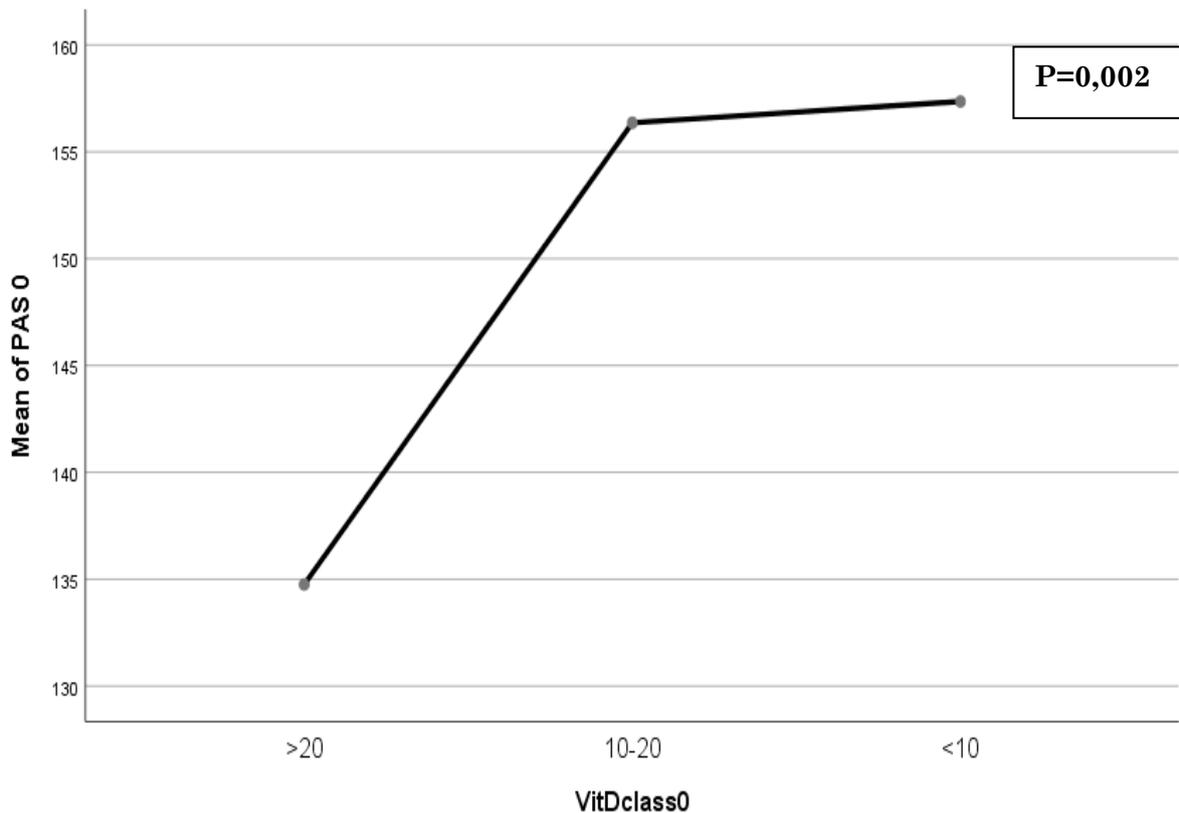


Figure05 : Comparaison des valeurs de la pression artérielle systolique en fonction de statut en vitamine D.

Les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient significativement les chiffres les plus élevés de la pression artérielle systolique (**p=0,002**).

Les sujets ayant les taux en vitamine D les plus élevés avaient significativement les chiffres les plus bas de la pression artérielle systolique (**p=0,002**).

✓ **Comparaison de pression artérielle diastolique en fonction du statut en vitamine D :**

Vit D	N	Moyenne	Minimum	Maximum	P
>20(ng/ml)	20	82,1 ± 16,7	62	125	0,039
10 – 20(ng/ml)	67	87,5± 13,1	56	136	
<10(ng/ml)	68	90,6± 12	65	126	

p : Test ANOVA

Résultats

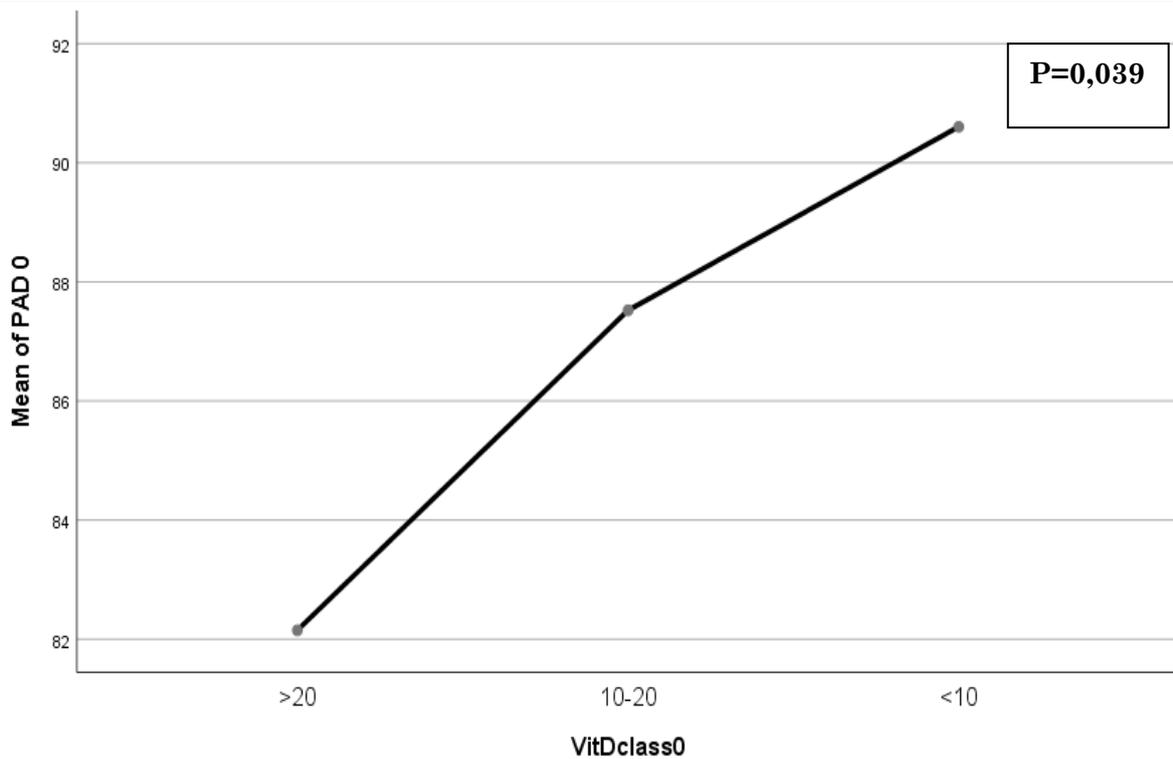


Figure06 : Comparaison des valeurs de pression artérielle diastolique en fonction de statut en vitamine D

Les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient significativement les chiffres les plus élevés de la pression artérielle diastolique (**p=0,039**).

Les sujets ayant les taux en vitamine D les plus élevés avaient significativement les chiffres les plus bas de la pression artérielle diastolique (**p=0,039**).

✓ **Comparaison de la fréquence cardiaque en fonction du statut en vitamine D :**

Vit D	N	Moyenne	Minimum	Maximum	P
<10	20	76,4± 13,8	59	107	0.31
10 – 20	66	80,9 ± 14,7	57	140	
>20	68	81,9 ± 13,7	53	120	

p : Test ANOVA

Résultats

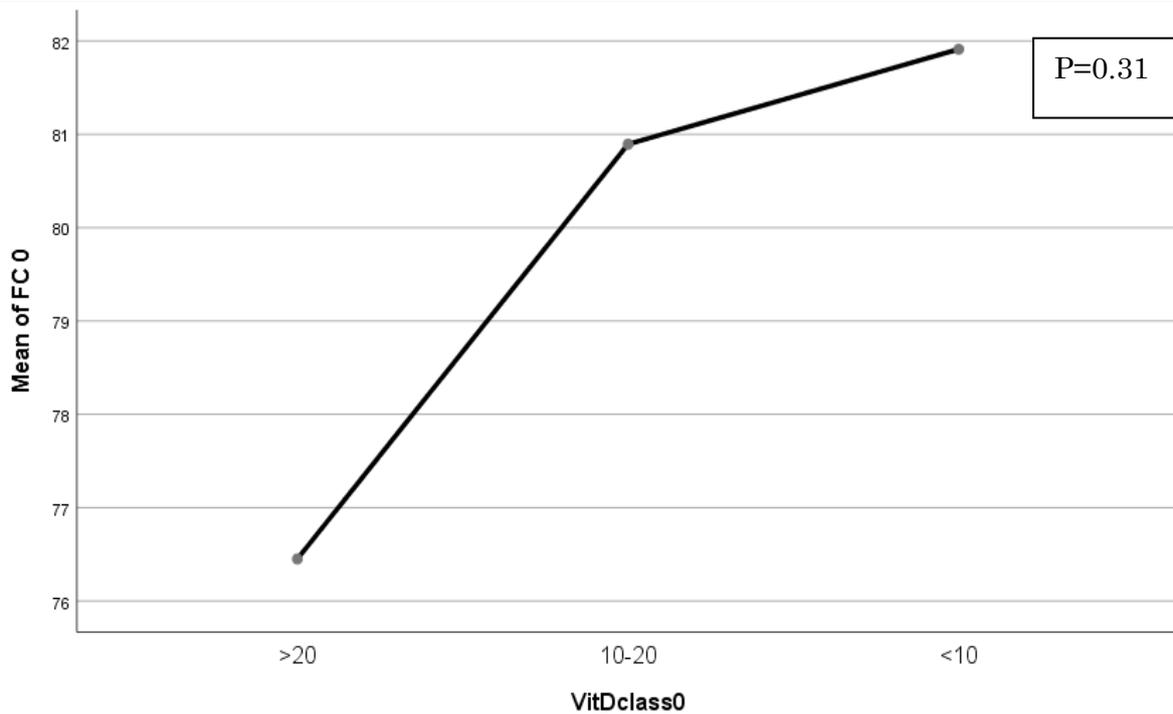


Figure 07 : Comparaison des valeurs de la fréquence cardiaque en fonction de statut en vitamine D

Les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient la fréquence cardiaque la plus élevée, mais cette différence n'a pas atteint le seuil de significativité ($p=0,31$).

- **Comparaison des paramètres hémodynamiques Avant et après supplémentation en vitamine D :**
 - **Chez la population totale :**

		Moyenne	P
PAS	PAS 0	153,8±25,9	<0,0001
	PAS 1	142,5±21,5	
PAD	PAD 0	88,3± 13,4	<0,0001
	PAD 1	80,1± 10,6	
FC	FC 0	80,9± 14,4	0,02
	FC 1	78,5± 13,3	

p : Test de t student pour échantillon apparié, 0 : avant la supplémentation, 1 : après la supplémentation en vitamine D.

Pour les trois paramètres PAS, PAD et FC, une baisse significative a été notée après supplémentation en vitamine D.

Résultats

- **Chez les patients sous monothérapie :**

Tableau 20 : Comparaison des chiffres tensionnels avant et après supplémentation chez les patients sous monothérapie

		Moyenne	Moyenne différentielle	P
PAS	PAS 0	152,4±23,1	13,5 ± 27,1	<0,0001
	PAS 1	138,9 ± 16		
PAD	PAD 0	88,8± 11,8	9,5 ± 11,3	<0,0001
	PAD 1	79,3± 10,5		
FC	FC 0	80,9± 13,5	2,9 ± 13,9	0,13
	FC 1	78 ± 10,7		

p : Test de T student pour échantillon apparié, 0 : avant la supplémentation, 1 : après la supplémentation en vitamine D.

Il a été noté une baisse significative de la PAS et de la PAD après supplémentation en vitamine D.

Il a été noté aussi une baisse de la FC, mais cette baisse n'a pas atteint le seuil de significativité.

- **Chez les patients sous bithérapie :**

Tableau 22 : Comparaison des chiffres tensionnels avant et après supplémentation en cas d'une bithérapie

		Moyenne	Moyenne différentielle	P
PAS	PAS 0	153,1 ±23,8	11,4± 29,8	0,002
	PAS 1	141,6 ± 19		
PAD	PAD 0	88,2 ± 14,3	8± 16,8	<0,0001
	PAD 1	80,2 ± 9,5		
FC	FC 0	79,7 ± 15,2	1,2± 12	0,42
	FC 1	78,5 ± 14,8		

p : Test T student pour échantillon apparié, 0 : avant la supplémentation, 1 : après la supplémentation en vitamine D.

Il a été noté une baisse significative de la PAS et de la PAD après supplémentation en vitamine D.

Il a été noté aussi une baisse de la FC, mais cette baisse n'a pas atteint le seuil de significativité.

Résultats

▪ Chez les patients sous trithérapie :

		Moyenne	Moyenne différentielle	P
PAS	PAS 0	162,9±36,4	7,7 ± 45,4	0,411
	PAS 1	155,1±33,8		
PAD	PAD 0	89±15,1	7,1± 19,5	0,087
	PAD 1	81,9± 14,1		
FC	FC 0	83,9± 15	4,7± 14,1	0,113
	FC 1	79,1± 14,5		

p : Test de T Student pour échantillon apparié

Il a été noté une baisse des trois chiffres tensionnels : PAS, PAD et FC, mais cette baisse n'a pas atteint le seuil de significativité.

4. Discussion :

Les maladies cardiovasculaires constituent l'ensemble des problèmes affectant le muscle cardiaque, les artères et les vaisseaux qui l'alimentent, telles que les cardiomyopathies, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle. Elles constituent un problème majeur de santé publique et une cause fréquente de mortalité.

Notre travail a porté sur l'étude de l'effet de supplémentation en vit D chez les sujets hypertendus, et la relation entre le statut en vitamine D et les chiffres tensionnels avant et après supplémentation.

Dans notre étude, l'âge moyen était de 56.86 ± 11.78 ans, l'âge est connu non seulement comme un facteur de risque de maladies cardiovasculaires mais aussi un facteur non modifiable d'hypovitaminose, puisque la synthèse du vit D à partir des rayons de soleil chez les personnes âgées est plus difficile que chez les personnes jeunes. Une étude faite par F.Holick et al montre que l'exposition de sujets jeunes aux rayons ultraviolet en cabinet médical augmente les taux de vit D circulant plus que chez les personnes âgées car la peau de ces derniers contient moins de provitamine D3 [66].

D'après notre étude l'IMC était significativement plus élevé chez les femmes $p (0.01)$, avec un pourcentage d'obésité significativement plus élevée que chez les hommes (70,76%), cela en raison du manque de l'activité physique et la sédentarité liée au mode de vie, ce qui concorde avec une étude faite en Maungung , Afrique du sud par Lategan et al [67]. et une autre faite à Douera par S.Oussedik et al [68].

L'hypercholestérolémie était fréquente dans notre étude (31%), elle était significativement plus présente chez les femmes que chez les hommes (70,83%). Une étude faite par Boukli Hacene Latifa et al à Tlemcen sur un échantillon aléatoire de 805 personnes âgées de 20 ans et plus a trouvé une prévalence significativement plus élevée chez les femmes (27,9 %). De même une autre étude faite au Sénégal par S.Pessinaba et al sur la prévalence des facteurs de risque dans la population générale a trouvé que la prévalence de la dyslipidémie était plus élevée chez les femmes (72,3 %) que chez les hommes (47,4 %) avec une différence statistiquement significative ($p < 0,001$).

La créatinine était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, cela en raison de la masse musculaire plus faible chez la femme.

La pression artérielle diastolique était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes ($p=0,006$), alors que l'élévation de la pression artérielle systolique chez les hommes par rapport aux femmes n'a pas atteint le seuil de significativité. L'analyse des sous-groupes par sexe de l'étude de L. Wu et al a indiqué certaines preuves d'une PAS élevée chez les participants masculins [69].

Discussion

-Notre population étudiée présente une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1,31 pour des raisons socioreligieuses comme le port de vêtements couvrants et l'utilisation de crèmes solaire lors de l'exposition au rayon de soleil. En effet la littérature est productive dans ce sujet et trouve des résultats proche de notre travail, deux études faites en Arabie Saoudite et Kuwait, confirme que les femmes voilée sont plus carencés en vit D que celles non voilés [70].

De même une étude menée au Maroc a trouvé que l'hypovitaminose D est plus fréquente chez les sujet de sexe féminin en bonne santé et pendant la saison estivale que chez ceux de sexe masculin [71].

Notre étude a trouvé que la carence sévère (<10 ng/ ml) en vitamine D était significativement plus fréquente chez les femmes (77.94%), cela pour plusieurs raisons : voilement, la courte duré passé à l'extérieur, l'utilisation des crèmes solaire, et d'obésité qui était très fréquente chez la population féminine étudié.

L'étude de Ibrahim Al-Sumaih et al, faite en Arabie Saoudite qui a analysé des données de 957 femmes et 1127 hommes a trouvé que les femmes étaient plus susceptibles de souffrir de carence en vitamine D [72].

L'étude de Oussedik-Lehtihet et al faite en Algérie sur une population des femmes ménopausées a trouvé une association significative entre le voilement et l'obésité avec des taux de vitamine D <17 ng/ml [73].

L'étude ENNS a trouvé des résultats similaires. Cette étude a inclus 1587 adultes (974 femmes, 613 hommes) de 18 à 74 ans en bonne santé. Dont La concentration moyenne de 25OHD était de 23 ng/mL avec une concentration plus élevée ($p < 0,01$) chez les hommes (24 ng/mL) que chez les femmes (22 ng/mL)[27].

Une première publication de l'étude SUVIMAX a décrit le statut vitaminique D de 1569 volontaires (765 hommes âgés de 45 à 65 ans et 804 femmes âgées de 35 à 60 ans) sélectionnés de manière aléatoire dans 20 villes françaises a trouvé aussi une concentration de vitamine D plus élevée chez les femmes ($24,8 \pm 12$ ng/mL que chez les hommes, $24,0 \pm 12$ ng/mL chez les femmes). Egalement, l'étude européenne Euronut SENECA (19 villes de 12 pays européens) a trouvé les mêmes résultats à Amboise et à Romans [27].

Nos résultats montrent une corrélation négative et significative ($p=0.027, r=-0.177$) entre les taux sériques de 25 OHD et la PAS, ce qui rejoint les résultats trouvés par Jaume Almirall et al. ($r = -0,153, P = 0,018$). N.Mirhosseini et al à leur tour ont trouvé des résultats proches des nôtres en évaluant l'association entre la PAS et le 25 di-hydroxy-vitamine D sérique, dans leurs étude faite sur 8155 participants ($r = -0,153, P = 0,018$), Une étude américaine faite par Parikh et al, basée sur une population avec 701 adolescents garçons et filles avec une 25(OH)D moyenne de 30 ng/ml ont constaté que la vitamine D était inversement corrélée avec la pression artérielle systolique ($r= -0,1 ; P=0,02$) et diastolique ($r = -0,21 ; P < 0,01$). (Tamez et al. 2013). Une autre étude

Discussion

américaine faite par Abhishek Vishnu et al, a montré que les risques d'hypertension sont considérablement réduits à des niveaux de vitamine D plus élevés[74], de même le méta analyse de Burgaz et al, qui inclut 18 études (4 études prospectives et 14 études transversales) indique que la concentration sanguine de 25-hydroxyvitamine D est inversement associée à l'hypertension ce qui concorde avec nos résultats [57].

A côté de ces études, plusieurs autres ont rapporté des résultats qui ne s'accordent pas aux nôtres, par exemple : l'étude transversale prospective faite par Antoine Cremer et al, n'a pas trouvé une association significative entre la 25(OH)D et les niveaux de tension artérielle systolique ou diastolique[75], les mêmes résultats étaient rapportées par l'étude de Dasom Kim et al faite sur une population des adultes coréens[56]. De même, une autre de Ronete Lategan et al faite sur une communauté noire urbaine en Afrique du sud [76].

Dans notre étude, Les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient significativement les chiffres les plus élevés de la pression artérielle systolique, alors que les sujets ayant les taux en vitamine D les plus élevés avaient significativement les chiffres les plus bas de la pression artérielle systolique ($p= 0,002$).

De même les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient significativement les chiffres les plus élevés de la pression artérielle diastolique, alors que les sujets ayant les taux en vitamine D les plus élevés avaient significativement les chiffres les plus bas de la pression artérielle diastolique ($p=0,039$).

Ces résultats s'accordent avec les résultats de plusieurs études dont l'étude d'Almirall et al qui a trouvé que des faibles taux sériques de 25(OH)-D étaient inversement et indépendamment associés à la PA[77], et l'étude de Ferman et al qui a trouvé que les taux plasmatiques de 25(OH)D sont inversement associés au risque d'hypertension incidente [77].

L'étude de Scragg et al a trouvé aussi la même relation significative entre la concentration sérique de la vitamine D et la PAS ($p=0,0004$) et la concentration sérique de la vitamine D et la PAD ($p < 0,011$) [78].

Par contre l'étude de Jorde et al, indique qu'il n'y avait aucune association significative entre la modification de la concentration sérique 25-hydroxyvitamine D et l'évolution de la tension artérielle [79].

Notre étude a montré qu'il y avait une baisse significative dans les trois chiffres tensionnels PAS ($<0,0001$), PAD ($<0,0001$) et FC ($p=0,02$), après supplémentation en vitamine D chez la population totale, ces résultats s'accordent avec un nombre important d'études, par exemple :

L'étude de Bachir Cherif et al a clairement montré que la correction des faibles niveaux de 25 (OH) D diminue la variabilité de la PA dans une population spécifique de femmes hypertendues pendant la période pré et post-ménopausique ($p < 0.02$) [80].

Discussion

L'étude de Jaime Alberto et al visait à déterminer si la supplémentation en calcitriol réduisait la pression artérielle chez les personnes âgées souffrant d'hypertension. À la fin de cette étude, le groupe calcitriol a présenté une diminution significative de la pression artérielle systolique ($p = 0,001$) et de la pression artérielle diastolique ($p = 0,01$), par rapport au groupe placebo [81].

Pour tester si les niveaux de 25(OH)D sont causalement associés au risque de tension artérielle et d'HTA, Vimala et al ont mené une étude de randomisation mendélienne et ont utilisé des variantes de gènes qui affectent la synthèse de 25(OH)D ou la disponibilité du substrat pour méta-analyser 146 581 participants. Ils ont découvert que chaque augmentation de 10 % de la concentration de 25(OH)D génétiquement instrumentée était associée à une diminution de la PA diastolique (-0,29 mmHg, $P=0,01$) et de la PA systolique (-0,37 mmHg, $P=0,052$), et une probabilité réduite de 8,1 % de HTA ($P = 0,002$) [77].

Wu et al ont réalisé une méta-analyse à partir de quatre essais randomisés contrôlés de supplémentation orale en vitamine D dans la PA. Ils ont découvert que la supplémentation en vitamine D a significativement réduit la PAS de 2,44 mmHg [69].

Witham et al ont examiné huit essais contrôlés randomisés chez des participants ayant une moyenne de PA initiale $> 140/90$ mmHg, montrant une réduction significative de la PA diastolique (3,1 mmHg) [77].

Lind et al ont mené un essai contrôlé contre placebo évaluant l'effet de 0,5 µg d'alphacalcidol, un analogue de la vitamine D, sur la PA chez des patients hypertendus ayant une intolérance au glucose (âge moyen 62 ans, $n = 26$) pendant 12 semaines. Ils ont trouvé une réduction significative de PAS/PAD de 171/95 à 150/88 mmHg après traitement [77].

La méta-analyse de Beveridge et al indique que sept études ont montré une réduction significative de la PA par la vitamine D [82].

Selon l'étude de Larsen et al, dans une analyse de sous-groupe qui n'incluait que les patients avec des niveaux de 25(OH)D < 32 ng/ml, les auteurs ont pu détecter que la supplémentation en vitamine D diminuait significativement la PA sur 24 heures de 3/4 mmHg ($p=0,01/0,05$ vs groupe placebo) [77].

Khosravi et al ont mené un essai randomisé de huit semaines contrôlé par placebo. Les résultats ont montré que la réplétion en vitamine D conduisait à une augmentation significative des taux sanguins de 25(OH)D et une diminution de la PA chez les personnes déficientes en vitamine D et hypertendues qui prenaient des médicaments antihypertenseurs dans une population iranienne ($p < 0,01$) [77].

Discussion

Forman et al ont exécuté un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, recrutant 283 Afro-américains (âge moyen de 51 ans) pour évaluer l'effet de 1000 UI, 2000 UI et 4000 UI de vitamine D par jour ou d'un placebo sur la PA pendant une période de trois mois. La différence entre la PA systolique au départ et après 3 mois était de (+1,7 mmHg) dans le groupe placebo, (-0,66 mmHg) dans le groupe avec 1 000 UI de vitamine D, (-3,44 mmHg) dans le groupe avec 2 000 UI de vitamine D et (-4,0 mmHg) dans le groupe avec 4 000 UI de vitamine D ($p = 0,04$). Pour chaque augmentation de 1 ng/ml des niveaux de 25(OH) D, une réduction significative de la PA systolique de 0,2 mmHg a été détectée. la PA systolique était encore significativement réduite de 1,4 mmHg pour chaque tranche supplémentaire de 1 000 UI/j de vitamine D [77].

Peifer et al ont fait une étude sur personnes de 75 ans traitées (PA moyenne 144/85 mmHg, 25(OH)D 10,1 ng/ml, $n=74$) avec 800 UI de vitamine D plus 1 200 mg de calcium par jour pendant huit semaines. Ils ont trouvé une augmentation significative des niveaux de 25(OH)D et une réduction de la pression artérielle systolique par l'administration de vitamine D plus calcium par rapport au calcium seul [77].

Pilz et al ont trouvé dans leurs étude qu'une réduction significative de la PA s'est produite pendant la supplémentation en vitamine D [77].

En contrepartie, plusieurs études ont trouvé des résultats contradictoires :

L'étude de Louis et al dans une méta-analyse ayant inclus 46 essais (4 541 participants). n'atrouvé aucun effet d'une supplémentation en vitamine D sur la PAS ($P = 0,97$) ou PAD ($P = 0,84$). De même, les résultats étaient similaires en analysant les données individuelles des patients pour la PAS ($P = 0,27$) et la PAD ($P = 0,38$) [77].

Dans l'étude de Miles et al, 159 participants ont été randomisés (âge moyen, 77 ans). Moyenne de base de la pression artérielle systolique en cabinet était de 163/78 mm Hg. Le taux moyen initial de 25-hydroxyvitamine D était de 18 ng/mL. Les taux de 25-hydroxyvitamine D ont augmenté dans le groupe de traitement par rapport au groupe placebo (+8 ng/mL à 1 an, $P < 0,001$). Aucun effet significatif du traitement n'a été observé pour la pression artérielle moyenne [77].

Elamine et al n'ont trouvé aucun effet significatif sur la PA par supplémentation de vitamine D dans une méta-analyse évaluant les résultats cardiovasculaires regroupés à travers 14 essais interventionnels randomisés, mais ils ont noté qu'il y avait une hétérogénéité significative associée à cette analyse [77].

Kunutsor et al ont réalisé une méta-analyse de 16 essais cliniques randomisés pour évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la PA. Ils n'ont montré aucune réduction significative de la PA systolique et diastolique avec la supplémentation en vitamine D, fournissant des preuves d'hétérogénéité et de biais de publication [77].

Discussion

Beveridge et al ont effectué une méta-analyse incluant des essais cliniques. La vitamine D n'a eu aucun effet sur la PA normale dans 30 essais. Ils n'ont également trouvé aucune réduction significative de la PA par la vitamine D dans les essais avec des participants dont la PAS moyenne initiale était ≥ 140 mmHg. Sept essais n'ont pas réussi à montrer un effet de la vitamine D, dont quatre qui administraient 100 000 UI de vitamine D à des personnes âgées ou à des patients atteints d'HTA résistante, un qui utilisait une dose plus faible (600 UI) de vitamine D, et deux qui utilisaient de la vitamine D combinée à plusieurs médicaments antihypertenseurs [82].

Arora et al. avaient publié les résultats de l'essai Daylight, L'essai a recruté 534 participants âgés de 18 à 50 ans (âge moyen de 36) avec 25(OH)D < 25 ng/ml et PA moyenne/24h 127/78 mmHg. Parmi ces participants, 28 % étaient hypertendus. Ils ont reçu 4 000 UI de vitamine D par jour pendant six mois. A la fin de l'étude, les niveaux de 25(OH)D étaient de 33 ng/ml et 20 ng/ml dans les groupes de traitement à forte dose versus à faible dose, respectivement. Aucun des sujets n'a pris de médicaments antihypertenseurs, la supplémentation en vitamine D pendant six mois n'a pas réussi à réduire la PA dans l'étude. Les points forts de la conception de cet essai comprenaient une dose quotidienne suffisamment élevée de vitamine D, une surveillance de la PA sur 24 h et sélection des sujets hypertendus non traités. Cependant, la principale faiblesse était d'inclure 72 % de participants jeunes (<40 ans) et non hypertendus. Cela peut être le raison des résultats négatifs de l'essai [77].

Dans un essai de Scagg et al, les auteurs ont réalisé un essai contrôlé randomisé pour déterminer si des doses élevées de vitamine D prises pendant 18 mois abaissent la PA chez les adultes en bonne santé. Les 322 participants, inclus 48 patients hypertendus (14,9 %), avaient une PA moyenne initiale de 123/76 mmHg avec un taux moyen de 25(OH)D de 29 ng/ml et un âge moyen de 47 ans. Les participants ont reçu soit un placebo ou de la vitamine D à une dose de 200 000 UI pendant deux mois, suivis de 100 000 UI par mois ou un placebo pendant 16 mois. Le traitement de 18 mois a élevé les niveaux de 25(OH)D à 40 ng/ml mais n'a eu aucun effet sur la PA [77].

En 2013, Witham et al ont rapporté les conclusions du VitDISH, soulevant une autre question sur le régime de supplémentation en vitamine D. L'essai a recruté 159 participants avec un âge moyen de 77 ans, une PA moyenne de 163/78 mmHg et des taux moyens de 25(OH)D de 18 ng/ml. Les participants ont reçu 100 000 UI de vitamine D3 par voie orale ou un placebo tous les trois mois pendant un an. Le traitement a augmenté les niveaux de 25(OH)D de 8 ng/ml, mais n'a pas réussi à montrer une réduction significative de la pression artérielle [77].

Une autre méta-analyse incluant 51 des essais randomisés qui ont recruté des adultes ayant reçu une supplémentation en vitamine D, n'a trouvé aucun changement dans la moyenne pondérée de la PA systolique [$P = 0,95$] ou PA diastolique [$P = 0,33$][77].

-Notre étude a montré une baisse significative de la PAS et de la PAD après supplémentation en vitamine D chez les patients qui étaient sous une monothérapie.

Discussion

Chen et al s'accordent avec nos résultats, ils ont effectué un essai randomisé contrôlé par placebo pour étudier si la supplémentation en vitamine D (2 000 UI/jour) pendant 6 mois réduisait la pression artérielle. Ils ont recruté 126 patients atteints d'HTA de stade 1-2 et de carence en vitamine D qui ont reçu de la nifédipine (30 mg/j). Il y avait une augmentation significative des taux moyens de 25(OH)D entre le départ (19 ng/ml) et 6 mois (34 ng/ml) et une réduction de la PA moyenne sur 24h de 6,2/4,2 mmHg ($p < 0,001$). Chez les patients avec vitamine D < 30 ng/ml au départ ($n=113$), PA moyenne sur 24h diminué de 7,1/5,7 mmHg ($p < 0,001$), suggérant à nouveau que la supplémentation en vitamine D est plus efficace chez les patients hypertendus présentant une carence ou une insuffisance en vitamine D. Dans cet essai, le médicament antihypertenseur nifédipine pourrait avoir diminué l'effet de la vitamine D sur la PA [77].

Il a été noté aussi une baisse de la FC, mais cette baisse n'a pas atteint le seuil de significativité.

- Nos résultats ont montré aussi une baisse significative de la PAS et la PAD après supplémentation en vitamine D chez les patients qui étaient sous une bithérapie.

Dans la méta-analyse de Beveridge et al, un essai a montré que la vitamine D et le placebo ont causé une diminution significative de la PA chez 65 % des patients prenant au moins deux antihypertenseurs [82].

-Nous avons noté aussi une baisse de la FC, mais cette baisse n'a pas atteint le seuil de significativité.

-Nous avons noté dans notre étude une baisse des trois chiffres tensionnels PAS, PAD et FC, chez les sujets sous trithérapie, mais cette baisse n'a pas atteint le seuil de significativité. Cela peut être lié à la petite taille échantillon, en plus de la résistance de l'HTA dans ce groupe de la population.

Autres études ont trouvé les mêmes résultats, Dans la méta-analyse de Beveridge et al, deux essais qui utilisaient de la vitamine D combinée à plusieurs médicaments antihypertenseurs et quatre qui administraient 100 000 UI de vitamine D à des patients atteints d'HTA résistante n'ont pas réussi à montrer un effet de la vitamine D.[82]

Witham et al ont administré de la vitamine D à 34 patients atteints d'HTA résistante qui avaient une PA $> 140/90$ mmHg et a pris au moins trois agents antihypertenseurs pendant six mois. Ils ont découvert que la supplémentation en vitamine D ne réduisait pas la PA chez ces patients. De plus, l'administration de la vitamine D intermittente et à forte dose dans cet essai pourrait être un facteur expliquant les résultats négatifs [77].

Discussion

Limites de notre étude :

Notre étude présente certaines limites, petite taille échantillonnage et par sa nature rétrospective mono-centrique, en effet, nous n'avons pas pu collecter des informations précises concernant le mode de vie des patients et le régime alimentaire pris, qui peuvent influencer les taux de vitamine D et l'élévation des chiffres tensionnels observés.

Conclusion

5. Conclusion :

L'hypertension artérielle est le trouble cardiovasculaire le plus fréquent surtout chez les personnes avec un terrain génétique favorisé et en présence de certains facteurs de risque (obésité, diabète...etc).

La carence en vitamine D est un problème médical mondial car elle est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

Dans notre étude, une corrélation négative et significative a été trouvée entre le taux sérique initial de la 25 OH D et la pression artérielle.

En étudiant la relation entre le statut en vitamine D et la pression artérielle, nous avons trouvé que les taux plasmatiques de la 25 OH D étaient inversement associés à l'HTA, la pression artérielle était plus élevée chez ceux qui avaient les taux de vitamine D les plus faibles.

Une association significative a été trouvée également entre les chiffres tensionnels et les taux sériques du 25 OH D après une supplémentation en vitamine D, la pression artérielle était significativement plus basse après la supplémentation.

Une supplémentation adéquate en association avec un traitement antihypertenseur chez les patients hypertendus pourrait être bénéfique pour l'amélioration de l'HTA.

Perspectives :

Ces résultats sont encourageants et méritent d'être poursuivis et approfondis par des autres essais randomisés pour confirmer l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur l'amélioration de l'HTA.

Bibliographie :

-
- [1] « Briot et al. - 2009 - Vitamine D effet osseux et extra-osseux ; recomm.pdf ».
- [2] « Souberbielle - 2014 - Épidémiologie du déficit en vitamine D.pdf ».
- [3] « Hilger et al. - 2014 - A systematic review of vitamin D status in populat.pdf ».
- [4] « Nau - Hypertension artérielle de l'adulte dépister tôt.pdf ». Consulté le: 24 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/444051/3789828/RMS_538_1932.pdf
- [5] « Le grand livre de l'hypertension artérielle - Eyrolles.pdf ». Consulté le: 24 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur:
<https://ia801601.us.archive.org/22/items/LeGrandLivreDeLhypertensionArtrielleEyrolles/Le%20grand%20livre%20de%20l%27hypertension%20art%C3%A9rielle%20-%20Eyrolles.pdf>
- [6] « Mallet_metabolismevitD.pdf ».
- [7] A. Schmid et B. Walther, « Natural Vitamin D Content in Animal Products », *Advances in Nutrition*, vol. 4, n° 4, p. 453-462, juill. 2013, doi: 10.3945/an.113.003780.
- [8] E. Mallet, « Vitamine D », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, vol. 27, n° 1, p. 29-38, févr. 2014, doi: 10.1016/j.jpp.2013.10.007.
- [9] J.-F. Landrier, « Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 49, n° 6, p. 245-251, déc. 2014, doi: 10.1016/j.cnd.2014.07.008.
- [10] « Vitamine D : 4 notions essentielles à savoir | Chroniques d'une vie plus saine ». <https://chroniqueviesaine.com/vitamine-d-4-notions-essentielles/> (consulté le 4 mars 2022).
- [11] J.-C. Souberbielle, G. Maruani, et M. Courbebaisse, « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves », *La Presse Médicale*, vol. 42, n° 10, p. 1343-1350, oct. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.07.010.
- [12] « Gaillard et Desbène - 2013 - Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D.pdf ».
- [13] « 5-Cours Endocrinologie et régulation des systèmes Chapitre 4 M1 TOXICOLOGIE 2020-2021 BOUBEKRI.pdf ».
- [14] L. Evrard, « L'importance de la vitamine D en chirurgie osseuse et implantaire », *L'Information Dentaire*. <https://www.information-dentaire.fr/formations/l-importance-de-la-vitamine-d-en-chirurgie-osseuse-et-implantaire/> (consulté le 25 janvier 2022).
- [15] « Cormier et al. - 2010 - Influence de la vitamine D sur le risque cardiovas.pdf ».
- [16] C. Annweiler, E. Legrand, et J.-C. Souberbielle, « Vitamin D in adults: update on testing and supplementation », *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, vol. 16, n° 1, p. 7-22, mars 2018, doi: 10.1684/pnv.2018.0722.
- [17] C. Annweiler, E. Legrand, et J.-C. Souberbielle, « Vitamin D in adults: update on testing and supplementation », *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, vol. 16, n° 1, p. 7-22, mars 2018, doi: 10.1684/pnv.2018.0722.
- [18] « Tissandié et al. - 2006 - Vitamine D Métabolisme, régulation et maladies a.pdf ».
- [19] M. Courbebaisse et J.-C. Souberbielle, « Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 7, n° 2, p. 118-138, avr. 2011, doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.004.
- [20] E. Tissandié, Y. Guéguen, J.-M. A.Lobaccaro, J. Aigueperse, et M. Souidi, « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées », *Med Sci (Paris)*, vol. 22, n° 12, p. 1095-1100, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [21] K. Briot et al., « Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage », *La Presse Médicale*, vol. 38, n° 1, p. 43-54, janv. 2009, doi: 10.1016/j.lpm.2008.08.008.
- [22] « 20160429_EtatDesLieux-VitamineD.pdf ».
- [23] M. Courbebaisse et C. Cormier, « Vitamine D et santé cardiovasculaire », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 49, n° 6, p. 267-272, déc. 2014, doi: 10.1016/j.cnd.2014.07.010.
- [24] « thouvenot2013.pdf ».
- [25] G. Jean, M.-H. Lafage-Proust, Z. A. Massy, et T. B. Drüeke, « La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 5, n° 6, p. 520-532, nov. 2009, doi: 10.1016/j.nephro.2009.07.010.
-

-
- [26] E. Sohl, R. T. de Jongh, M. W. Heymans, N. M. van Schoor, et P. Lips, « Thresholds for Serum 25(OH)D Concentrations With Respect to Different Outcomes », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 100, n° 6, p. 2480-2488, juin 2015, doi: 10.1210/jc.2015-1353.
- [27] J.-C. Souberbielle, « Épidémiologie du déficit en vitamine D », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 49, n° 6, p. 252-259, déc. 2014, doi: 10.1016/j.cnd.2014.07.011.
- [28] J. Hilger *et al.*, « A systematic review of vitamin D status in populations worldwide », *Br J Nutr*, vol. 111, n° 1, p. 23-45, janv. 2014, doi: 10.1017/S0007114513001840.
- [29] « Bour et Nejjar - 2017 - Connaissance sur la vitamine D : état des lieux de la prévalence de l'hypovitaminose D chez la population marocaine .pdf ».
- [30] « Meskine et al. - congrès SFE Angers 2015 Prévalence de l'hypovitami.pdf ».
- [31] « Amstutz et Cornuz - 2011 - Vitamine D actualité et recommandations.pdf ».
- [32] « Annweiler et al. - 2018 - Vitamin D in adults update on testing and supplem.pdf ».
- [33] « Mallet_metabolismevitD.pdf ».
- [34] « 20160429_EtatDesLieux-VitamineD.pdf ».
- [35] « Souberbielle et al. - 2013 - Vitamine D métabolisme et évaluation des réserve.pdf ».
- [36] « Pandémie du déficit en vitamine D et effets extra-osseux.pdf ».
- [37] « 347-HYPERTENSION_ARTERIELLE_BEH.pdf ». Consulté le: 19 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.revuebibiomedicale.fr/images/Infos_bio/347-HYPERTENSION_ARTERIELLE_BEH.pdf
- [38] « Ben Khedda: Prevalence of hypertension in Algeria:... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prevalence+of+Hypertension+in+Algeria:+Results+from+A+National+Survey&author=S+Ben+Khedda&author=M+Temmar&author=N+Bendaoud&publication_year=2005& (consulté le 5 septembre 2022).
- [39] « Epidémiologie de l'HTA.pdf ». Consulté le: 11 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/6074/1/Epid%3%a9miologie%20de%20l'HTA.pdf>
- [40] « Hypertension et hormones ». <https://www.hypertension-online.com/08-sitpart7.shtml> (consulté le 28 mai 2022).
- [41] F. Hamida, M.-L. Atif, M. Temmar, A. Chibane, A. Bezzaoucha, et M.-T. Bouafia, « Prévalence de l'hypertension artérielle dans l'oasis d'El-Menia, Algérie, et profil métabolique de la population », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 62, n° 3, p. 172-178, juin 2013, doi: 10.1016/j.ancard.2013.04.008.
- [42] G. M. Reaven, H. Lithell, et L. Landsberg, « Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities — The Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal System », *N Engl J Med*, vol. 334, n° 6, p. 374-382, févr. 1996, doi: 10.1056/NEJM199602083340607.
- [43] « Waskiewicz et al. - 2018 - Risk factors generally neglected in oral surgery a.pdf ». Consulté le: 30 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amub-ulb.be/system/files/rmb/old/63e430b224de37339909416a06c219ce.pdf>
- [44] « physiopath3an_cardio-hta2021zemouli.pdf ». Consulté le: 30 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physiopath3an_cardio-hta2021zemouli.pdf
- [45] « Insuffisance rénale aiguë - Anurie.prepECN : un seul site, tout pour les ECNi ». <https://www.prepecn.com/reviser/fiches/item-348-insuffisance-renale-aigue-anurie?type=nouvelles> (consulté le 30 juillet 2022).
- [46] « physiopath27-hta.pdf ». Consulté le: 31 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/physiopath27-hta.pdf>
- [47] « 1.3. Physiopathologie de l'hypertension artérielle ». <http://amar-constantine.e-monsie.com/pages/programme-1ere-annee/anatomie-physiologie/hypertension-arterielle.html> (consulté le 31 mai 2022).
- [48] « 559-567 Hypertension artérielle en Afrique subsaharienne (Fourcade).pdf ». Consulté le: 9 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2007/67.6/559->
-

-
- 567%20Hypertension%20art%C3%A9rielle%20en%20Afrique%20subsaharienne%20(Fourcade).pdf
- [49] « Zabsonre et al. - 2001 - Echographie rénale et insuffisance rénale chronique.pdf ». Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.santetropicale.com/Resume/94804.pdf>
- [50] A. Hadi, L. Bendriss, et A. Khatouri, « L'apport des explorations cardiovasculaires réalisées de manière systématique lors du bilan étiologique d'un AVC ischémique constitué (À propos de 230 cas) », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 67, n° 4, p. 256-259, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ancard.2018.04.002.
- [51] « Definition.pdf ». Consulté le: 24 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hypertension.qc.ca/gestion/pdf/Definition.pdf>
- [52] « RMS_124_2003.pdf ». Consulté le: 23 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/638784/5003257/RMS_124_2003.pdf
- [53] « semio3an_cardio-hta2017.pdf ». Consulté le: 3 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/semio3an_cardio-hta2017.pdf
- [54] Y. C. Li, « Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system: Vitamin D and the Renin-Angiotensin System », *J. Cell. Biochem.*, vol. 88, n° 2, p. 327-331, févr. 2003, doi: 10.1002/jcb.10343.
- [55] J. Almirall, M. Vaqueiro, M. L. Bare, et E. Anton, « Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly », *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 25, n° 2, p. 503-509, févr. 2010, doi: 10.1093/ndt/gfp470.
- [56] D. Kim et J. Kim, « Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Hypertension in Middle-Aged and Older Korean Adults », *AJHYPE*, vol. 29, n° 1, p. 96-103, janv. 2016, doi: 10.1093/ajh/hpv059.
- [57] « Burgaz et al. - 2011 - Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypert.pdf ».
- [58] « Médicaments du Système Rénine-Angiotensine ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine> (consulté le 6 juin 2022).
- [59] « Courbebaisse et Cormier - 2014 - Vitamine D et santé cardiovasculaire.pdf ».
- [60] « Min - 2013 - Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Endothe.pdf ».
- [61] « RMS_124_2022.pdf ».
- [62] « Bacchetta et al. - 2011 - FGF23 et Klotho les nouveaux incontournables du .pdf ».
- [63] « Fig. 1. Under physiological conditions, the endocrine regulation of... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Under-physiological-conditions-the-endocrine-regulation-of-phosphate-metabolism-takes_fig1_221857286 (consulté le 10 juin 2022).
- [64] « March Cécilia. Thèse d'exercice pharmacie (UPJV).pdf ».
- [65] « bischoff-ferrari2011.pdf ».
- [66] J. MacLaughlin et M. F. Holick, « Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3 », *J Clin Invest*, vol. 76, n° 4, p. 1536-1538, oct. 1985, doi: 10.1172/JCI112134.
- [67] R. Lategan, V. L. Van den Berg, J. Z. Ilich, et C. M. Walsh, « Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa », *Afr. j. prim. health care fam. med.*, vol. 8, n° 1, oct. 2016, doi: 10.4102/phcfm.v8i1.1210.
- [68] S. Oussedik-Lehtihet *et al.*, « Hypovitaminosis D and Its Associated Factors in North Algerian Postmenopausal Women: Results of a Cross-Sectional Study », *Journal of Nutrition and Metabolism*, vol. 2017, p. 1-8, 2017, doi: 10.1155/2017/9032141.
- [69] L. Wu et D. Sun, « Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *J Hum Hypertens*, vol. 31, n° 9, p. 547-554, sept. 2017, doi: 10.1038/jhh.2017.12.
- [70] S. H. Sedrani, A. W. Elidrissy, et K. M. El Arabi, « Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects », *Am J Clin Nutr*, vol. 38, n° 1, p. 129-132, juill. 1983, doi: 10.1093/ajcn/38.1.129.
-

-
- [71] F. Allali *et al.*, « High Prevalence of Hypovitaminosis D in Morocco: Relationship to Lifestyle, Physical Performance, Bone Markers, and Bone Mineral Density », *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 38, n° 6, p. 444-451, juin 2009, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.009.
- [72] I. Al-Sumaih, B. Johnston, M. Donnelly, et C. O'Neill, « The relationship between obesity, diabetes, hypertension and vitamin D deficiency among Saudi Arabians aged 15 and over: results from the Saudi health interview survey », *BMC Endocr Disord*, vol. 20, n° 1, p. 81, déc. 2020, doi: 10.1186/s12902-020-00562-z.
- [73] « Oussedik-Lehtihet et al. - 2017 - Hypovitaminosis D and Its Associated Factors in No.pdf ».
- [74] « Vishnu et Ahuja - 2017 - Vitamin D and Blood Pressure Among U.S. Adults A .pdf ».
- [75] « Cremer et al. - 2018 - Investigating the association of vitamin D with bl.pdf ».
- [76] « Lategan et al. - 2016 - Vitamin D status, hypertension and body mass index.pdf ».
- [77] S. Chen, Y. Sun, et D. K. Agrawal, « Vitamin D deficiency and essential hypertension », *Journal of the American Society of Hypertension*, vol. 9, n° 11, p. 885-901, nov. 2015, doi: 10.1016/j.jash.2015.08.009.
- [78] R. Scragg, M. Sowers, et C. Bell, « Serum 25-hydroxyvitamin D, Ethnicity, and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey », *American Journal of Hypertension*, vol. 20, n° 7, p. 713-719, juill. 2007, doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
- [79] R. Jorde, Y. Figenschau, N. Emaus, M. Hutchinson, et G. Grimnes, « Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Strongly Related to Systolic Blood Pressure But Do Not Predict Future Hypertension », *Hypertension*, vol. 55, n° 3, p. 792-798, mars 2010, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143990.
- [80] « Bachir Cherif article 2018.pdf ».
- [81] J. A. Bricio-Barrios, A. J. Palacios-Fonseca, M. del Toro-Equihua, et C. A. Sanchez-Ramirez, « Effect of Calcitriol Supplementation on Blood Pressure in Older Adults », *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, vol. 35, n° 4, p. 243-252, oct. 2016, doi: 10.1080/21551197.2016.1206499.
- [82] L. A. Beveridge *et al.*, « Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data », *JAMA Intern Med*, vol. 175, n° 5, p. 745, mai 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0237.

Annexes :

Fiche de renseignement

Service.....

Date de Bilan: .. / .. / .. .

Nom et prénom du patient:.....

Date de naissance:.....

Age:.....

Sexe:.....

Poids:.....

Taille :.....

IMC :.....

Antécédants:.....

Fumeur : Oui / Non

Activité physique:.....

District résidentielle: Ville / Village

Traitements pris par le patient :

Antihypertenseurs:.....

...

Hypolipémiants:.....

..

Diurétiques:.....

...

Supplémentation en vit D: OUI / NON

<u>TEST</u>	<u>Résultat</u>
PAS	
PAD	
POULS	
Glycémie	
Calcémie	
Natrémie	
Kaliémie	
Dosage sérique du 25(OH)D avant la supplémentation	
Dosage sérique de la 25(oh)D après la supplémentation	
Créatinémie	
Acide Urique	
Dosage de la vit K	
Cholestérol total	
TG	
HDL	
LDL	

Résumé :

Résumé

Résumé :

Introduction : L'hypertension artérielle est le trouble cardiovasculaire le plus fréquent surtout chez les personnes avec un terrain génétique favorisé et en présence de certains facteurs de risque.

La carence en vitamine D est un problème médical mondial car elle est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

Plusieurs études étaient en faveur d'une relation bénéfique entre la supplémentation en vitamine D et l'amélioration de l'HTA, d'où nous avons décidé d'étudier cette relation.

Objectifs : L'objectif principal est d'évaluer l'effet de supplémentation en vitamine D chez une population de patients hypertendus traités et suivis en consultation externe au niveau du service de médecine interne du CHU de Blida.

Autres objectifs : déterminer la prévalence du déficit en vitamine D chez les patients hypertendus.

Etudier la corrélation entre la vitamine D et les chiffres tensionnels chez les patients hypertendus

Comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et démographiques des patients hypertendus en fonction du statut en vitamine D.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective, portant sur 155 patients hypertendus qui ont une insuffisance ou une carence en vitamine D, pour le recueil des données. Le test χ^2 (X2) a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le test t student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives, le test de T Student échantillons indépendants pour comparer les variables quantitatives entre deux groupes, le test ANOVA pour comparer les variables quantitatives entre plusieurs groupes, Le test t de Student pour échantillons appariés pour comparer les variables quantitatives d'un même groupe, avant et après supplémentation, le coefficient « r » de Corrélation de Pearson a été utilisé pour analyser la corrélation entre les paramètres hémodynamiques et la vitamine D.

Résultats : Une corrélation négative faible mais significative a été trouvée entre les valeurs de la PAS et les valeurs de la vitamine D.

Les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient significativement les chiffres les plus élevés de la pression artérielle systolique, alors que les sujets ayant les taux en vitamine D les plus élevés avaient significativement les chiffres les plus bas de la pression artérielle systolique ($p=0,002$).

De même les sujets ayant une carence sévère en vitamine D avaient significativement les chiffres les plus élevés de la pression artérielle diastolique, alors que les sujets ayant les taux en vitamine D les plus élevés avaient significativement les chiffres les plus bas de la pression artérielle diastolique ($p=0,039$).

Il a été trouvé aussi une baisse significative dans les trois chiffres tensionnels PAS ($<0,0001$), PAD ($<0,0001$) et FC ($p=0,02$), après supplémentation en vitamine D chez la population totale.

Une baisse significative de la PAS et de la PAD après supplémentation en vitamine D a été notée chez les patients qui étaient sous une monothérapie et ceux qui étaient sous

Résumé

une bithérapie, une baisse non significative a été notée chez ceux qui étaient sous une trithérapie.

Conclusions : La vitamine D semble avoir de nombreux effets bénéfiques sur la santé du système cardiovasculaire. Une supplémentation en vitamine D associée à des antihypertenseurs pourrait être bénéfique pour améliorer l'HTA.

Mots clés : HTA ; carence en vitamine D ; supplémentation ; pression artérielle.

Summary:

Introduction: Arterial hypertension is the most common cardiovascular disorder, especially in people with a favorable genetic background and in the presence of certain risk factors.

Vitamin D deficiency is a worldwide medical problem as it is associated with an increased risk of cardiovascular disease.

Several studies were in favor of a beneficial relationship between vitamin D supplementation and the improvement of hypertension; hence we decided to study this relationship.

Objectives: The main objective is to evaluate the effect of vitamin D supplementation in a population of hypertensive patients treated and monitored in an outpatient setting at the level of the internal medicine department of the CHU of Blida.

Other objectives: to determine the prevalence of vitamin D deficiency in hypertensive patients.

Study the correlation between vitamin D and blood pressure figures in hypertensive patients.

Compare the clinical, biological and demographic characteristics of hypertensive patients according to vitamin D status.

Methodology: This is a retrospective cohort study, involving 155 hypertensive patients who have vitamin D insufficiency or deficiency, for data collection. The chi²(X²) test was used to compare qualitative variables. Student's t-test was used to compare quantitative variables, Student's t-test for independent samples to compare quantitative variables between two groups, ANOVA test to compare quantitative variables between several groups, Student's t-test for paired samples to compare the quantitative variables of the same group, before and after supplementation, the coefficient "r" of Pearson's Correlation was used to analyze the correlation between hemodynamic parameters and vitamin D.

Results: A weak but significant negative correlation was found between SBP values and vitamin D values.

Subjects with severe vitamin D deficiency had significantly higher systolic blood pressure counts, while subjects with the highest vitamin D levels had significantly lower systolic blood pressure counts (p= 0.002).

Similarly, subjects with severe vitamin D deficiency had significantly higher diastolic blood pressure counts, while subjects with the highest vitamin D levels had significantly lower diastolic blood pressure counts (p=0.039).

A significant decrease was also found in the three blood pressure figures PAS (<0.0001), PAD (<0.0001) and FC (p=0.02), after vitamin D supplementation in the total population.

A significant drop in SBP and DBP after vitamin D supplementation was noted in patients who were on monotherapy and those who were on dual therapy; a non-significant drop was noted in those who were on triple therapy.

Conclusions: Vitamin D appears to have many beneficial effects on the health of the cardiovascular system. Vitamin D supplementation associated with antihypertensives could be beneficial to improve hypertension.

Keywords: hypertension; vitamin D deficiency; supplementation; arterial pressure.