

Sel et fonction vasculaire

Daniel Hayoz^a, Erik Haesler^b

^a Clinique de Médecine interne, HFR, Hôpital Cantonal, Fribourg

^b Cabinet Médical, Morges

Quintessence

- Des débats passionnés et loin d'être clos ont alimenté la littérature médicale sur la relation de la consommation de sel et le développement de l'hypertension artérielle.
- Malgré une importante hétérogénéité de réponses de la pression artérielle à la charge sodée, les observations épidémiologiques ont établi de manière très convaincante une relation curvilinéaire entre la consommation de sel et l'apparition d'une hypertension artérielle et ses conséquences; tout particulièrement les accidents cérébraux ischémiques.
- Des liens bien établis entre la consommation de sel et les risques de maladies cardiovasculaires transitent d'une manière ou d'une autre par des modifications de la fonction des artères.
- Parmi les nombreux mécanismes par lesquels la consommation de sel induit une hypertension et des dégâts d'organes, nous nous limiterons dans cet article à relater deux: la dysfonction endothéliale et la rigidification de la paroi artérielle.



La dysfonction endothéliale est l'une des premières altérations vasculaires qui participe à la fois à l'augmentation de la pression artérielle et au risque de développement des plaques d'athérome. Un lien direct entre le régime sodé et la fonction endothéliale peut être aisément démontré. Il implique plusieurs mécanismes interdépendants. En effet, sous régime riche en sel, une augmentation du stress oxydatif et une diminution de la capacité d'élimination des radicaux libres peuvent être observées [1]. La combinaison des deux phénomènes occasionne une perte des capacités anti-oxydantes des vaisseaux. De très nombreux modèles animaux ainsi que plusieurs études chez l'homme ont démontré qu'une augmentation de la consommation de NaCl entraînait des détériorations des réponses microvasculaires et augmentait les taux de plusieurs marqueurs du stress oxydatif indépendamment des modifications de la pression artérielle [2]. En plus de l'augmentation du stress oxydatif, on retrouve une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) ainsi qu'une réduction de la réponse vasodilatatrice au NO. La combinaison d'une augmentation de la charge sodée dans des conditions de diminution de la biodisponibilité de NO a un effet de synergie important dans le développement de l'hypertension. La majoration de cet effet hypertenseur passe par l'augmentation du stress oxydatif. Au niveau des petits vaisseaux, cette dysfonction endothéliale cause principalement une augmentation du tonus qui provoque une élévation de la

résistance. Ceci contribue au développement et au maintien de l'hypertension artérielle générant ainsi une forme de cercle vicieux.

Différentes méthodes de mesure permettent d'apprécier l'état de stress oxydatif ou la biodisponibilité du NO dans les vaisseaux. Le dosage des isoprostanes-F₂ plasmatiques ou urinaires est actuellement une des méthodes de choix pour mesurer le stress oxydatif [1]. Pour investiguer le rôle du NO, la vasodilatation artérielle flux-dépendante au niveau de l'avant-bras ainsi que des méthodes de mesure des flux cutanés sont les méthodes les plus répandues pour interroger la capacité vasodilatatrice dépendant de l'endothélium. Ces techniques ont définitivement remplacé les approches nécessitant des injections intra-artérielles d'agonistes muscariniques. La mesure de la vasodilatation flux-dépendante nécessite en général un appareillage écho-Doppler de haute résolution et une formation adéquate. Il existe de plus en plus de logiciels intégrés dans les appareils d'écho-Doppler modernes.

Rigidité de la paroi artérielle

Sur les artères de grands calibres, la combinaison de l'hypertension artérielle et de la dysfonction endothéliale consécutive à une consommation exagérée de sel peut entraîner une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle. Dans la pratique clinique et surtout dans sa phase tardive, cette augmentation de la rigidité artérielle s'exprime par l'amplification de la différence de pression systolo-diastolique (appelée pression pulsée). Cette rigidité est responsable en très grande partie de l'augmentation continue de la pression systolique avec l'âge et de la réduction progressive de la pression diastolique après 55 ans.

Ce n'est qu'au début des années 1990 que le risque d'événements cardiovasculaires associés à l'hypertension artérielle a pu être attribué à l'augmentation de la résistance périphérique avant 55 ans et à l'augmentation de la rigidité artérielle après cet âge. Pour mémoire, c'est aussi à cette époque que le risque cardiovasculaire des patients hypertendus de plus de 65 ans a été associé à l'hypertension systolique. Jusqu'à cette date, les essais cliniques s'étaient limités à recruter des populations d'hypertendus principalement sur les critères de pression diastolique! On peut en déduire qu'une grande proportion des patients hypertendus à haut risque a, par design, échappé à l'inclusion dans de nombreux essais cliniques qui auraient dû leur être destinés en priorité.

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Dans une phase plus précoce du remodelage vasculaire, on peut apprécier la rigidité de la paroi artérielle en mesurant, avec des moyens un peu plus sophistiqués, la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) ainsi que l'index d'augmentation aortique. Ce dernier paramètre dépend entre autre du débit cardiaque et des ondes de réflexion. Pour comparer des groupes entre eux, il est

Différentes méthodes de mesure permettent d'apprécier l'état de stress oxydatif ou la biodisponibilité du NO dans les vaisseaux

d'une artère induite par l'augmentation de la pression intra-artérielle provoque un accroissement de la rigidité donc une accélération de la vitesse de l'onde de pouls.

Une augmentation de la rigidité artérielle a des conséquences néfastes pour le myocarde. En effet, le couplage cœur-vaisseau est déphasé ou désynchronisé. Ceci crée une augmentation du travail et de la consommation d'oxygène myocardique. C'est la conséquence à la fois de l'élévation de la pression systolique à la sortie du cœur, appelée pression centrale, et de la diminution de la perfusion coronarienne durant la phase de remplissage ventriculaire par abaissement de la pression diastolique. En cas d'hypertrophie ventriculaire gauche d'origine hypertensive, une baisse de la perfusion diastolique va majorer le déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène. Ces modifications ajoutées aux effets directs de l'augmentation du stress oxydatif sur les performances myocardiques participent au développement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée fréquemment rencontrée chez les patients hypertendus et tout particulièrement chez les patients avec hypertension systolique isolée [3].

L'augmentation de la pression centrale, consécutive à l'augmentation de la rigidité artérielle, n'est pas directement détectable par la mesure de la pression humérale. Des conditions physiopathologiques ainsi que des interventions thérapeutiques susceptibles de modifier les propriétés vasculaires centrales peuvent échapper à la détection si la mesure de pression est limitée au niveau huméral comme ceci a été rapporté. L'évaluation de la pression centrale n'est pas aisée et c'est pourquoi la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de pouls s'est imposée au cours de la dernière décennie.

Contrairement aux vaisseaux de petits calibres, les gros vaisseaux semblent répondre différemment à une charge sodée si l'on considère une population de sujets normotendus ou hypertendus. Ceci est particulièrement sensible en ce qui concerne la rigidité artérielle. Chez des sujets normotendus résistants au sel, l'augmentation de la consommation de NaCl bien contrôlée sur une période de 4 semaines n'a pas permis d'identifier de modification significative de la vitesse de propagation de l'onde de pouls alors que celle-ci était augmentée de manière nette et indépendamment de l'augmentation de pression dans un collectif de sujets hypertendus. Il est fort probable que dans une population normotendue insensible au sel, la natriurèse induite par l'augmentation de pres-

impératif que les pressions artérielles soient identiques en raison de la relation directe entre pression artérielle et rigidité pariétale. En effet, la simple distension

sion, comme décrite par Guyton, permet de limiter les effets du sel pour autant que le rein puisse efficacement éliminer la surcharge sodée.

La correction de la diète sodée, la fonction endothéliale et la rigidité des artères

Il faut bien reconnaître que la littérature est plus riche en travaux ayant testé les effets d'une surcharge en sel sur la fonction endothéliale qu'en étude sur le rôle potentiel d'une restriction sodée sur la dysfonction endothéliale. Une première analyse post-hoc mettait en évidence une corrélation inverse et indépendante de la pression artérielle entre l'excrétion sodique sur 24 heures et la dilatation flux-dépendante chez des jeunes présentant une obésité abdominale. Par la suite, une étude prospective en cross-over chez des sujets des deux sexes, avec obésité stable (BMI moyen à 31) mais pression artérielle normale, permettait de confirmer l'amélioration de la fonction endothéliale mesurée par dilatation flux-dépendante au niveau du bras. Cette réponse était sans relation avec les changements de pression après seulement deux semaines de restriction sodée. Une restriction à 50 mmol/j de NaCl était comparée à un régime avec 150 mmol/j avec un maintien constant d'apport de KCl à 100 mmol/j. La dernière étude en date confirme l'effet favorable de la restriction sodée sur la fonction endothéliale chez des patients hypertendus de tous âges [4].

Quel est le rôle du potassium dans ce contexte? Il est bien établi que les populations se nourrissant principalement de végétaux, connus pour leur concentration faible en sodium mais élevée en potassium, étaient épargnées d'hypertension artérielle. Une étude toute récente démontre les effets opposés des taux de sodium et de potassium sur la plasticité de la cellule endothéliale. En effet, un taux de potassium supérieur à 4 mmol/l permet une meilleure transduction

Sur les artères de grands calibres, la combinaison de l'hypertension artérielle et de la dysfonction endothéliale consécutive à une consommation exagérée de sel peut entraîner une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle

des signaux mécaniques comme le cisaillement du flux sanguin sur la cellule endothéliale. Cette amélioration de la plasticité cellulaire permet de libérer le NO de manière adéquate par rapport à l'environnement hémodynamique local. Au-delà de 139 mmol/l de sodium, la transduction du signal mécanique est par contre altérée et il s'en suit une dysfonction endothéliale [5].

Le rôle de la restriction en sel sur la rigidité de la paroi artérielle est particulièrement important chez les sujets souffrant d'une hypertension systolique isolée ainsi que chez les patients avec insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée.

Chez ces patients, la restriction sodée a bien démontré son efficacité sur la baisse des valeurs de pression artérielle. Qu'en est-il de la rigidité des grands vaisseaux? Une première étude chez la femme postménopausée démontrait une baisse sensible de la vitesse de propagation de l'onde de pouls sous restriction sodée. Ceci était

observable au niveau de l'aorte mais pas au niveau des artères des bras. Cependant, cette étude ne permettait pas de démontrer une réduction de la rigidité indépendamment des modifications de la pression artérielle. Il existe en effet plusieurs études se limitant à de très petits collectifs de sujets et impliquant des modifications de régimes sodés de brève durée qui n'ont pas permis de démontrer d'effets significatifs sur les propriétés mécaniques des grands vaisseaux.

Plus récemment, la mesure de la VOP a permis de démontrer une réduction significative chez des patients de plus de 50 ans avec une hypertension systolique isolée. Malheureusement, dans cette étude, il était difficile de séparer les effets de la réduction de pression de ceux découlant directement de la réduction du régime sodé bien

Contrairement aux vaisseaux de petits calibres, les gros vaisseaux semblent répondre différemment à une charge sodée si l'on considère une population de sujets normotendus ou hypertendus

que la diminution de la VOP ne paraît pas être corrélée avec les changements de pression systolique. Il faut impérativement comparer des groupes ayant des pressions similaires en fin de traitement pour détermi-

ner les effets propres d'un régime hyposodé de ceux dérivant directement de la réduction de pression artérielle. Nous avons tout récemment fait la démonstration que des régimes hypotenseurs équivalents en terme de réduction de pression artérielle pouvaient induire des modifications différentes de la rigidité artérielle [6].

Plusieurs mécanismes peuvent participer à ces modifications fonctionnelles. Il a été démontré que la correction de la dysfonction endothéliale pouvait être accompagnée d'une amélioration des propriétés élastiques des grands vaisseaux. De même, une réduction de l'activation du système sympathique peut directement ou indirectement mener à une modification de l'élasticité des artères. Dans une sous-étude de l'essai thérapeutique ASCOTT, des différences d'événements cardiovasculaires ont été observées malgré une réduction identique de la pression artérielle humérale. Par contre, des différences d'effets sur la pression centrale respectivement sur la VOP étaient rapportées entre les deux régimes hypotenseurs et pour-

raient être imputées à l'origine du bénéfice observé lors d'une diminution de la rigidité artérielle indépendamment de la réduction de la pression humérale.

Il sera dès lors intéressant de faire la démonstration des effets d'une réduction de la consommation du sel sur les propriétés mécaniques de la paroi artérielle en la comparant à des agents hypotenseurs équivalents en terme de réduction de pression.

Une consommation raisonnable de sel aura pour conséquence une diminution de la résistance vasculaire périphérique et diminuera

le phénomène amplificateur de l'altération de la fonction endothéliale aussi bien sur la pression artérielle que sur la rigidification des gros vaisseaux.

Le rôle de la restriction en sel sur la rigidité de la paroi artérielle est particulièrement important chez les sujets souffrant d'une hypertension systolique isolée ainsi que chez les patients avec insuffisance cardiaque

Correspondance:

Prof. Daniel Hayoz
Clinique de Médecine interne, HFR
Hôpital Cantonal
CH-1700 Fribourg
[daniel.hayoz\[at\]h-fr.ch](mailto:daniel.hayoz[at]h-fr.ch)

Références

- 1 Al-Solaiman Y, Jesri A, Zhao Y, Morrow JD, Egan BM. Low-Sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. *J Hum Hypertens.* 2009;23:826-35.
- 2 Dickinson KM, Clifton PM, Keogh JB. Endothelial function is impaired after a high-salt meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:500-5.
- 3 Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Koliass TJ, Sheth SS, Rosenblum HR, et al. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension.* 2012;60:1200-6.
- 4 Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, Gates PE, Chonchol M, McQueen MB, Seals DR. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:335-43.
- 5 Kusche-Vihrog K, Oberleithner H. An emerging concept of vascular salt sensitivity. *F1000 Biol Rep.* 2012;4:20.
- 6 Hayoz D, Zappe DH, Meyer MA, Baek I, Kandra A, Joly MP, et al. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women: comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen. *J Clin Hypertens.* 2012;14:773-8.