

ANNEE 2005

N° 23

**Thèse
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Jean- Michel GUILLARD**

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2005

IMPACT DU SODIUM SUR LA TENSION ARTERIELLE

Président : Docteur Anne ALLIOT, Maître de conférences de physiologie

Membres du jury : Docteur Christine BOBIN DUBIGEON, Maître de conférences de
pharmacologie
Docteur Pierre GIRARD, pharmacien d'officine à NANTES

A Madame ALLIOT, maître de conférences de Physiologie,

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre plus profond respect.

A Madame Christine BOBIN DUBIGEON, Maître de conférences de Pharmacologie,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Nous vous remercions de vos conseils, de votre disponibilité et de vos encouragements.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur Pierre GIRARD, Pharmacien d'officine à NANTES,

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de nous avoir apporté soutien et conseils tout au long des études.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TENSION ARTÉRIELLE.....	9
A. PHYSIOLOGIE DE LA TENSION ARTÉRIELLE	9
1. <i>La tension artérielle</i>	9
a) Anatomie des vaisseaux.....	9
(1) L'INTIMA.....	10
(2) LA MEDIA.....	11
(3) L'ADVENTICE.....	11
b) Circulation sanguine générale ou systémique	12
c) Définition de la tension artérielle	15
d) Prise de la tension artérielle	18
2. <i>REGULATION DE LA TENSION ARTERIELLE</i>	20
a) Introduction.....	20
b) Mécanismes régulateurs locaux	21
(1) Autorégulation.....	21
(2) Les métabolites vasodilatateurs	22
(3) Vasoconstriction locale.....	22
c) Régulation nerveuse.....	23
(1) Introduction	23
(2) L'arc réflexe barorécepteur.....	25
(a) Les récepteurs	25
(b) Les nerfs afférents.....	25
(c) Les centres vasomoteurs	25
(i) Les centres bulbaires	25
(ii) Origine des signaux des centres bulbaires.....	26
(iii) Les centres médullaires	26
(d) -les nerfs efférents.....	26
d) Facteurs hémodynamiques régulant la tension artérielle systémique.....	29
(1) Facteurs modifiant le débit cardiaque.....	30
(a) La fréquence cardiaque.....	30
(b) Le volume d'éjection systolique.....	30
(2) Facteur modifiant la résistance périphérique totale.....	31
(a) Viscosité sanguine.....	31
e) Substances sécrétées par l'endothélium	31
(1) Introduction	31
(2) Prostacyclines et thromboxane A2.....	32
(3) Le facteur endothélial de relaxation vasculaire :EDRF.....	32
(4) Endothélines	34
f) Régulations hormonales.....	35
(1) Hormones vasoconstrictrices	35
(a) Le système rénine-angiotensine.....	35
(b) La vasopressine	38
(c) L'adrénaline	39
(2) Hormones vasodilatatrices.....	40
(a) Les kinines	40
(b) Le peptide intestinal vasoactif (VIP).....	40
(c) Le peptide natriurétique auriculaire (ANP)	40
g) Résumé	41
B. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE	43
1. <i>Introduction</i>	43
2. <i>Définitions de l'hypertension artérielle</i>	43

3.	<i>Classifications de l'hypertension artérielle</i>	45
4.	<i>Epidémiologie</i>	46
5.	<i>Physiopathologie et étiologie</i>	47
a)	Hypertension artérielle primaire	47
(1)	L' hérédité	48
(2)	Le système sympathique.....	48
(3)	Le système rénine angiotensine	49
(4)	Hypertension essentielle multifactorielle.....	49
b)	Hypertension artérielle secondaire	50
(1)	Causes rénales	51
(2)	Hypertension d'origine surrenalienne.....	51
(a)	L'hyperaldostéronisme primaire.....	51
(b)	Le phéochromocytome	52
(3)	Hypertension liée à la grossesse : hypertension gravidique	52
(4)	Coarctation aortique	52
(5)	Hypertension endocrinienne non surrenalienne	53
(6)	Hypertension iatrogène et par intoxications.....	53
(7)	Elévation tensionnelle psychosomatique	53
6.	<i>Symptômes et conséquences de l'hypertension artérielle</i>	53
a)	Complications générales	54
b)	Complications spécifiques de l'hypertension.....	55
(1)	Complications oculaires.....	55
(a)	Les lésions d'artériosclérose rétinienne	56
(b)	Les lésions de rétinopathie hypertensive	56
(2)	Complications rénales.....	56
(3)	Complications neurologiques	57
(4)	L'hypertension maligne.....	57
(5)	Les complications gravidiques.....	57
7.	<i>Urgences hypertensives</i>	58
8.	<i>Traitements de l'hypertension</i>	58
a)	Les mesures hygiénodietétiques.....	59
b)	Les traitements.....	59
(1)	Les diurétiques.....	59
(a)	Les diurétiques thiazidiques.	59
(b)	Les diurétiques anti-aldostérone.	60
(c)	Les diurétiques de l'anse de Henlé	60
(2)	Les bêtabloquants	61
(3)	Inhibiteurs calciques	62
(4)	Les inhibiteurs de l'enzymes de conversion (IEC)	62
(5)	Les autres anti-hypertenseurs.....	63
II.	LE SODIUM	66
A.	RAPPELS SUR LE SEL	66
1.	<i>Historique</i>	66
2.	<i>Chimie</i>	69
B.	RÔLE DU SODIUM DANS L'ORGANISME.....	70
1.	<i>Introduction</i>	70
2.	<i>Répartition du sodium dans l'organisme</i>	71
a)	Les compartiments liquidiens corporels.....	71
(1)	Le liquide intracellulaire.....	72
(2)	le liquide extracellulaire	73
(a)	Le liquide interstitiel	74
(b)	Le plasma	74
b)	Le tissu osseux	76
c)	Le tissu conjonctif et le cartilage	76
d)	Résumé	76
3.	<i>Rôles et mouvements du sodium dans l'organisme</i>	77
a)	Introduction.....	77
b)	La diffusion passive	78
(1)	Canal à perméabilité sodique : exemple du récepteur à l'acétylcholine ou récepteur nicotinique	85
(2)	Les canaux sodium voltage dépendant.....	87
c)	La diffusion facilitée.....	89
d)	Le transport actif.....	91
(1)	Le transport actif primaire	91
(a)	La pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase	91

(2) Le transport actif secondaire.....	94
4. Métabolisme du Sodium	95
a) L'absorption digestive du sodium.....	95
(1) L'absorption gastrique du sodium.....	95
(2) L'absorption intestinale du sodium.....	95
(a) La voie transcellulaire.....	95
(b) La voie paracellulaire.....	96
b) L'excrétion et la réabsorption du sodium par le rein.....	96
(1) Introduction.....	96
(2) Anatomie et fonctionnement du rein.....	97
(3) Excrétion et réabsorption du sodium.....	99
(a) Tubule proximal.....	99
(b) L'anse de Henlé.....	100
(c) Tubule contourné distal.....	101
(d) Tubules collecteurs.....	102
c) régulation de la réabsorption rénale.....	104
(1) La filtration glomérulaire.....	104
(2) Les facteurs physiques agissant au niveau des capillaires péri-tubulaires.....	104
(3) Les facteurs hormonaux.....	104
(4) Les nerfs sympathiques rénaux.....	104
d) Excrétions diverses du sodium.....	105
III. IMPACT DU SODIUM SUR LA TENSION	107
A. INTRODUCTION.....	107
B. LES ÉTUDES CLINIQUES.....	107
1. <i>Etude de l'influence des régimes hypo ou hypersodés sur la tension artérielle</i>	107
a) Population de l'étude.....	107
b) Le protocole.....	108
c) Les résultats.....	108
2. <i>Etude chez des patients sains de moins de trente ans</i>	110
a) Population de l'étude.....	110
b) Le protocole.....	110
c) Les résultats.....	111
d) Conclusion.....	111
3. <i>Etude chez les sujets sains et hypertendus de plus de 60 ans</i>	112
a) Population de l'étude.....	112
b) Le protocole.....	113
c) Résultats.....	114
d) Conclusion.....	116
4. <i>Etude sur des patients sains réalisée sur deux ans</i>	116
a) Population de l'étude.....	116
b) Le protocole.....	116
c) Résultats.....	117
5. <i>Etude comparative de l'effet des différents types de sel de sodium sur la tension</i>	118
a) Les participants.....	118
b) Le protocole.....	118
c) Résultats.....	119
6. <i>Etude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)</i>	120
a) Population de l'étude.....	120
b) Le protocole.....	121
c) Les résultats.....	121
d) Conclusion.....	124
7. <i>Aspect multigénique de l'hypertension</i>	125
a) Gène alpha adducin variant Gly460Trp.....	125
b) Gène ACE I/D.....	125
c) Gènes de l'angiotensinogène.....	125
d) Conclusion.....	126

CONCLUSION

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'or blanc, comme on appelait le sel par le passé, a perdu beaucoup de son éclat. Car, aujourd'hui, sa disponibilité est pratiquement illimitée et il est littéralement

dans toutes les bouches. Indispensable pour donner du goût, conserver les aliments et pour son sodium, nécessaire à la vie, il fait l'objet depuis les années 40 de vifs débats centrés sur les questions de santé. En moyenne, nous absorbons deux fois plus de sel qu'il n'est recommandé. Environ 10% du sodium alimentaire sont présents dans les aliments à l'état naturel, 15% sont ajoutés lors de la cuisson ou à table et à peu près 75% sont incorporés au cours du processus de transformation et de conditionnement alimentaires. Mais notre consommation de sel est-elle réellement un facteur de risque important pour l'hypertension et les pathologies chroniques qui y sont associées ? Le risque est-il le même pour toutes et tous ? Les campagnes visant à réduire la consommation de sel sont-elles nécessaires ? Dans l'affirmative, doivent-elles s'adresser à l'ensemble de la population ou à des groupes cibles spécifiques ?

**PARTIE I :
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TENSION
ARTERIELLE**

I. Physiopathologie de la tension artérielle

Dans cette première partie nous allons étudier la physiologie de la pression artérielle puis l'hypertension et ses complications.

A. Physiologie de la tension artérielle

1. La tension artérielle

a) Anatomie des vaisseaux

La paroi de tous les vaisseaux sanguins est constituée des mêmes éléments mais leur importance relative, variable d'une paroi à une autre confère à chacun des secteurs vasculaires des propriétés caractéristiques.

Il y a des fibres élastiques qui sont très distensibles et peuvent, sans se rompre et en gardant leur capacité à revenir à leur taille initiale, être étirées d'une longueur plusieurs fois supérieures à leur longueur de repos. Cette élasticité est une des caractéristiques premières des artères.

On retrouve aussi des fibres de collagène qui sont très peu distensibles (100 fois moins que l'élastine) et qui empêchent, lorsqu'elles sont sollicitées, la distension du vaisseau (1).

Une paroi vasculaire comprend trois tuniques concentriques et solidement réunies :

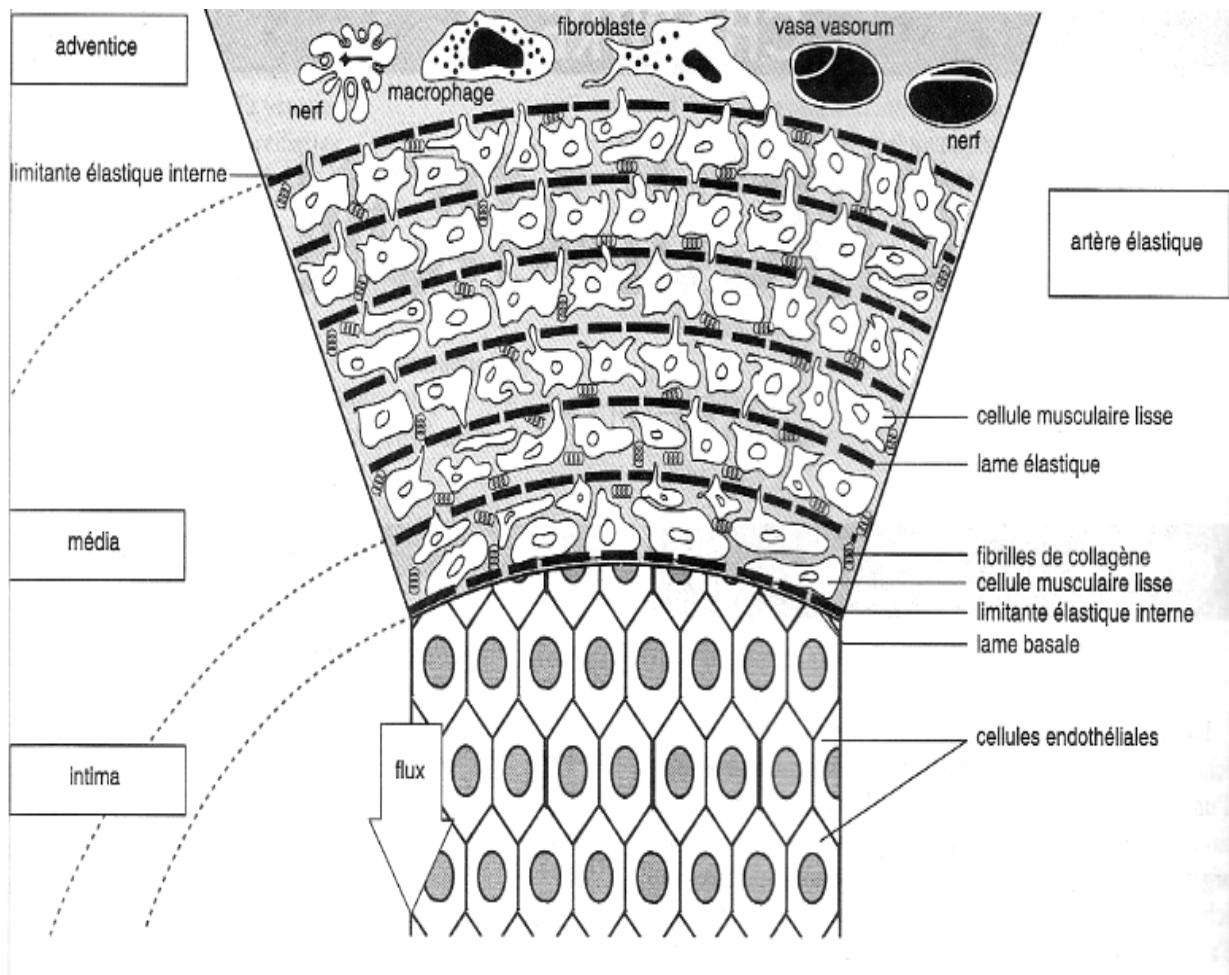


Figure 1: Représentation schématique d'une artère élastique (2)

(1) L'INTIMA

L'intima est constituée successivement de l'endothélium, de la membrane basale, de la couche sous endothéliale et de la limite élastique interne. C'est la couche la plus externe (figure 1).

Les cellules endothéliales de forme losangique tapissent la surface interne de la paroi et forment une couche continue, d'épaisseur inférieure à 1 micromètre, en contact avec le sang. L'une de ses fonctions premières est le transport de substances plasmatiques selon différents modes dont l'endocytose .

La lame basale est composée de micro fibrilles de collagène peu adhérentes aux plaquettes et aux glycoprotéines.

L'espace compris entre la lame basale et la limitante élastique interne est occupé par des fibres conjonctives, de l'élastine, du collagène, des protéoglycanes et quelques cellules musculaires lisses. La limitante élastique interne est une couche fenêtrée de tissu élastique (70 à 100 nanomètres d'épaisseur).

(2) LA MEDIA

La media contient des cellules exclusivement de type musculaire lisse et des constituants extracellulaires comme des fibres élastiques des fibrilles d'élastine des faisceaux et fibrilles de collagène et des protéoglycanes. C'est la couche du milieu des vaisseaux et la plus épaisse (figure1).

Les cellules musculaires lisses occupent 30% du volume dans la media. Elles jouent un double rôle :

Elles synthétisent les composants de la paroi vasculaire, ainsi que leurs précurseurs et agissent de façon active sur l'élasticité de la paroi grâce à leurs propriétés contractiles. Le collagène et l'élastine représentent la part la plus importante du poids sec .

(3) L'ADVENTICE

L'adventice est la couche la plus externe, elle est composée de trousseaux de fibres de collagène et est traversée de lymphatiques et de nerfs.

Elle contient aussi quelques fibres élastiques épaisses et des fibroblastes. Le réseau lymphatique assure l'évacuation des substances provenant du sang et transportées à travers la paroi. Les fibres nerveuses vasomotrices participent au contrôle du calibre vasculaire en induisant une vasoconstriction ou une vasodilatation.

b) Circulation sanguine générale ou systémique

La circulation sanguine est destinée à faciliter et à accélérer les échanges entre les différentes parties de l'organisme à l'aide d'un transporteur, le sang, qui circule rapidement dans un circuit fermé.

En conséquence, la circulation sanguine est organisée pour permettre, dans les réseaux capillaires, les échanges entre le sang et les liquides interstitiels, afin d'assurer en toutes circonstances un métabolisme tissulaire adapté aux conditions locales.

Par ailleurs, la circulation du sang permet la dissémination dans l'organe de divers types d'informations :

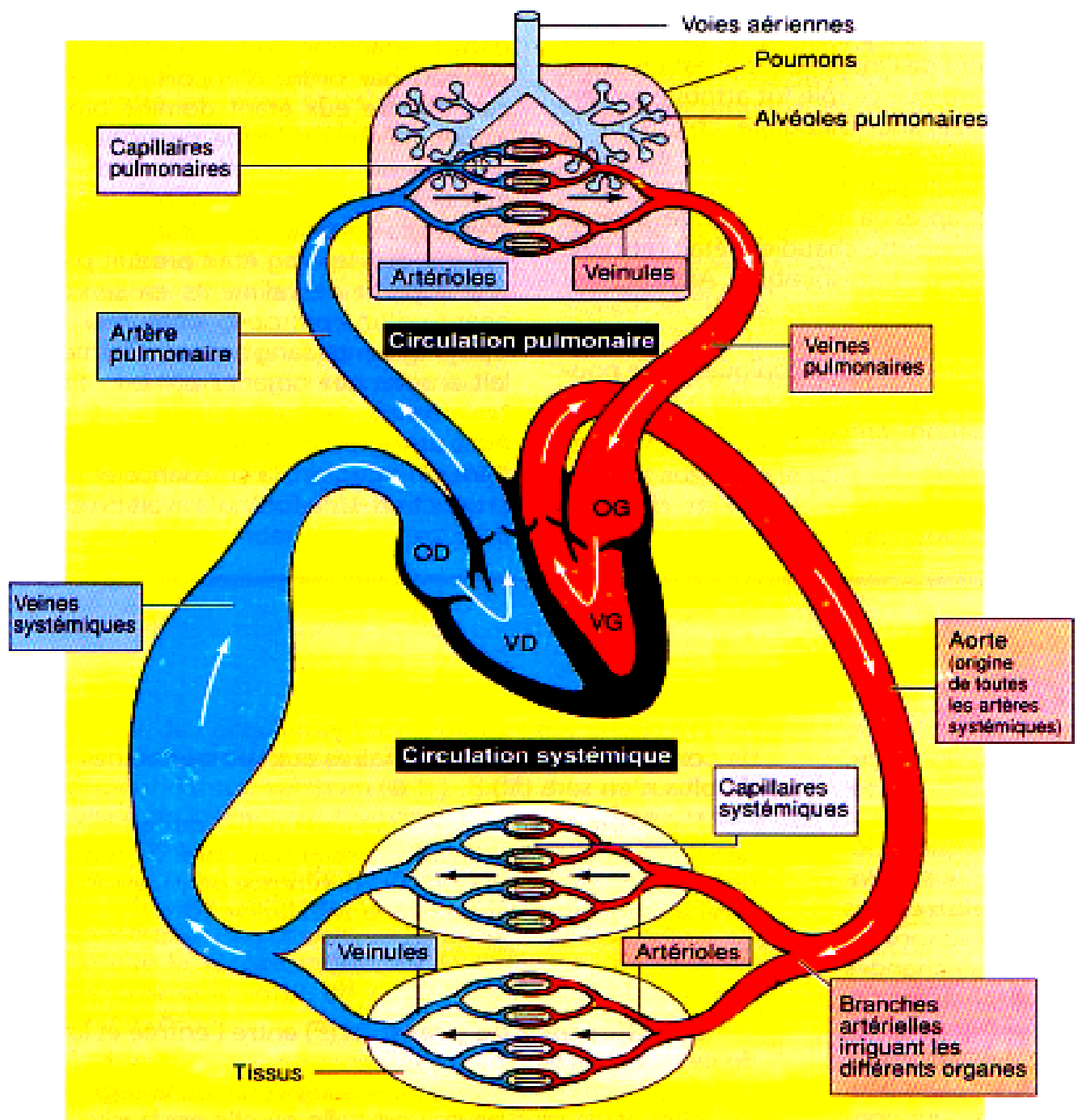
- .HORMONALES
- .METABOLIQUES
- .IMMUNITAIRES

C'est la contraction quasi synchrone et iso volumétrique de l'un et de l'autre ventricule (pompe cardiaque) qui est à l'origine de la circulation sanguine.

Les artères transportent le sang du cœur vers les tissus, et la pression qui y règne pendant la phase de relaxation et de remplissage des ventricules contribue à l'écoulement sanguin durant cette phase.

La pression artérielle est régulée de telle sorte qu'elle soit toujours suffisante pour assurer l'écoulement du sang (3).

Pour la circulation systémique, à partir du cœur gauche on peut individualiser :



OD = oreillette droite
 VD = ventricule droit
 OG = oreillette gauche
 VG = ventricule gauche

Figure 2 : Organisation de l'appareil circulatoire (4)

- Comme nous le voyons sur la figure 2 il y a le système artériel représenté en rouge qui commence par l'aorte et ses branches de

divisions. Les artères contiennent le sang qui vient d'être oxygéné dans les poumons et qui transite via le cœur. Ces artères sont des vaisseaux élastiques et musculo-élastiques qui représentent le réservoir à haute pression (vaisseaux de distribution).

- Puis il y a des vaisseaux résistifs pré capillaires, des petites artères et artérioles (vaisseaux de distribution) dans lesquelles la pression hémodynamique chute brutalement. Cette chute de pression se produit dans les artérioles de calibre compris entre 10 et 400 micromètres. La composante musculaire lisse est très importante dans ce type de vaisseaux .
- Enfin nous avons les capillaires, de diamètre compris entre 5 et 12 micromètres, dans lesquels ont lieu les échanges entre secteur vasculaire et secteur interstitiel. Leur paroi est limitée au seul endothélium et à la membrane basale.
- Puis nous passons dans le système veineux de couleur bleue sur la figure 2 qui est composé de vaisseaux résistifs post capillaires, les veinules, à composante musculaire lisse également importante et dont les modifications de calibre influencent largement la pression et le débit de sortie du réseaux capillaire.
- Puis on a des vaisseaux capacitifs, les veines systémiques, riches en fibres élastiques et dont la capacité est importante et peut varier selon les circonstances hémodynamiques. Elles ont une fonction de réservoir de sang qui est alors partiellement désoxygéné. Le système veineux, qui joue un rôle de réservoir, est un système de pression basse contrairement au système artériel.

L'ensemble des veines et des artères ou lit vasculaire est représenté sur la figure 3, y sont précisés les diamètres et les fonctions des différents vaisseaux.

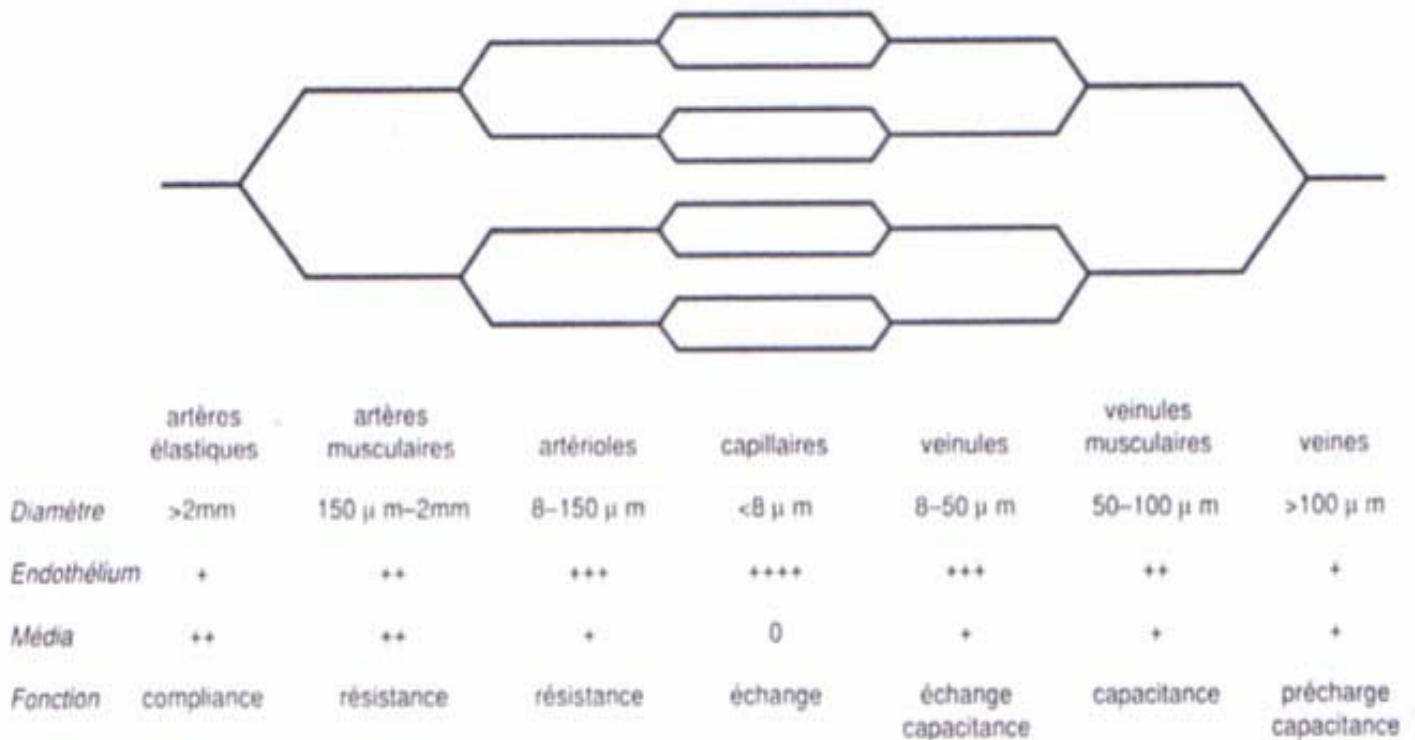


Figure 3 : Organisation de l'arbre vasculaire (5)

c) Définition de la tension artérielle

La tension artérielle se définit comme la force par unité de surface exercée par le sang sur la paroi des vaisseaux dépendant du volume de sang contenu dans les vaisseaux et de la compliance ou distensibilité de la paroi. En d'autres termes c'est la force exercée par le sang sur la paroi des artères. La pression artérielle est la résultante de deux facteurs opposés, reliés entre eux par la loi de FRANCK (6):

$$PA = DC * RP$$

PA : pression artérielle

DC : débit cardiaque

RP : résistances périphériques

Le débit cardiaque est la quantité de sang pompée par chaque ventricule par minute (5).

Le débit cardiaque est égal au produit de la fréquence cardiaque par le volume de sang éjecté à chaque systole (le volume d'éjection systolique).

$$DC = FC \times V_s$$

DC = l /min

FC =fréquence cardiaque en bat /min

V_s = volume d'éjection systolique en l /bat

La résistance périphérique est une mesure de la friction. En effet, le fluide exerce sur la paroi du tube des frictions qui s'opposent à son écoulement. La résistance dépend de la nature du fluide (viscosité) et de la géométrie du tube (lit vasculaire).

La pression artérielle maintient les parois du système artériel distendues et assure l'écoulement. C'est la pression la plus élevée de l'organisme.

Cette pression varie en permanence, nous pouvons le voir sur la courbe représentant la pression artérielle durant un cycle cardiaque (figure 4). Elle s'élève très rapidement après l'ouverture des valves cardiaques sigmoïdes aortiques, passe par un maximum (pression systolique) au milieu de la systole cardiaque(phase de contraction du cœur et d'éjection du sang), sa valeur étant pratiquement identique à celle de la pression systolique maximale ventriculaire gauche, puis chute, d'abord rapidement puis plus lentement, après la fermetures des sigmoïdes. Sa valeur est minimale en fin de diastole (phase de relâchement du cœur) correspondant à la pression diastolique et dépend en particulier de la durée de la diastole. La valeur systolique correspond à la tension lors de la contraction du cœur et la diastolique à la tension lors de la phase de relâchement du cœur (4).

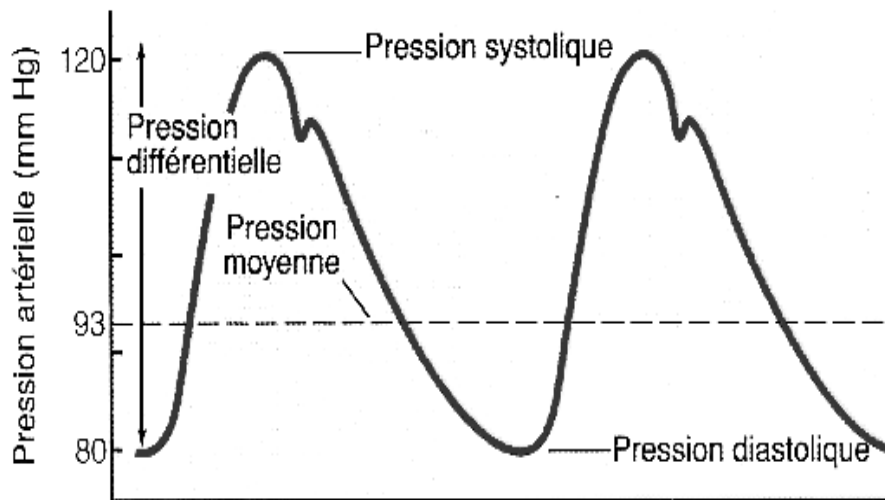


Figure 4 : Variation de la pression artérielle pendant la circonvolution cardiaque (4)

La pression différentielle est la différence de pression systolo-diastolique dans l'artère.

La pression moyenne efficace ou pression motrice n'est pas facilement mesurable, plus proche de la diastolique que de la systolique, elle est calculée en additionnant la valeur diastolique et le tiers de la pression différentielle.

Chez un adulte jeune, les valeurs normales de pression dans l'aorte ou dans l'artère humérale, au repos et en position couchée sont :

- La pression systolique est comprise entre 110 et 140 mmHg. (17kPa)

- La pression diastolique est comprise entre 60 et 80 mmHg. (9 kPa)

En position debout les chiffres sont un peu plus bas, et chez la femme les valeurs sont discrètement inférieures.

Par ailleurs la pression artérielle s'élève habituellement avec l'âge. Ainsi chez l'enfant jusqu'à dix ans, la pression systolique est inférieure à 100 mmHg (13 kPa) et la pression diastolique est très variable. Vers l'âge de 50 ans, la pression

systolique est volontiers voisine de 150 mmHg (20 kPa) et la pression diastolique ne dépasse pas 95 mmHg (12.5 kPa) (7).

Chez le sujet âgé, les artères sont plus rigides et responsables d'une augmentation de la pression artérielle différentielle.

Tableau I : Proportion d'hypertendus selon l'âge (7)

Age	Hommes	Femmes
20-29	1,4	0,4
30-39	2,0	0,6
40-49	5,9	5,1
50-59	11,5	13,9
60-69	15,0	

Nous voyons facilement sur le tableau I que le pourcentage d'hypertendus est très faible jusqu'à quarante ans puis une augmentation notable se précise dans la deuxième moitié de vie.

d) Prise de la tension artérielle

La prise de la tension artérielle est un geste très simple qu'effectue régulièrement le médecin dans le but de dépister au plus tôt une éventuelle hypertension. Cette prise de tension doit s'effectuer assis ou allongé et uniquement sur le bras gauche à la hauteur du cœur. La prise de la tension artérielle peut se faire avec un sphymomanomètre comme sur la figure 5 :

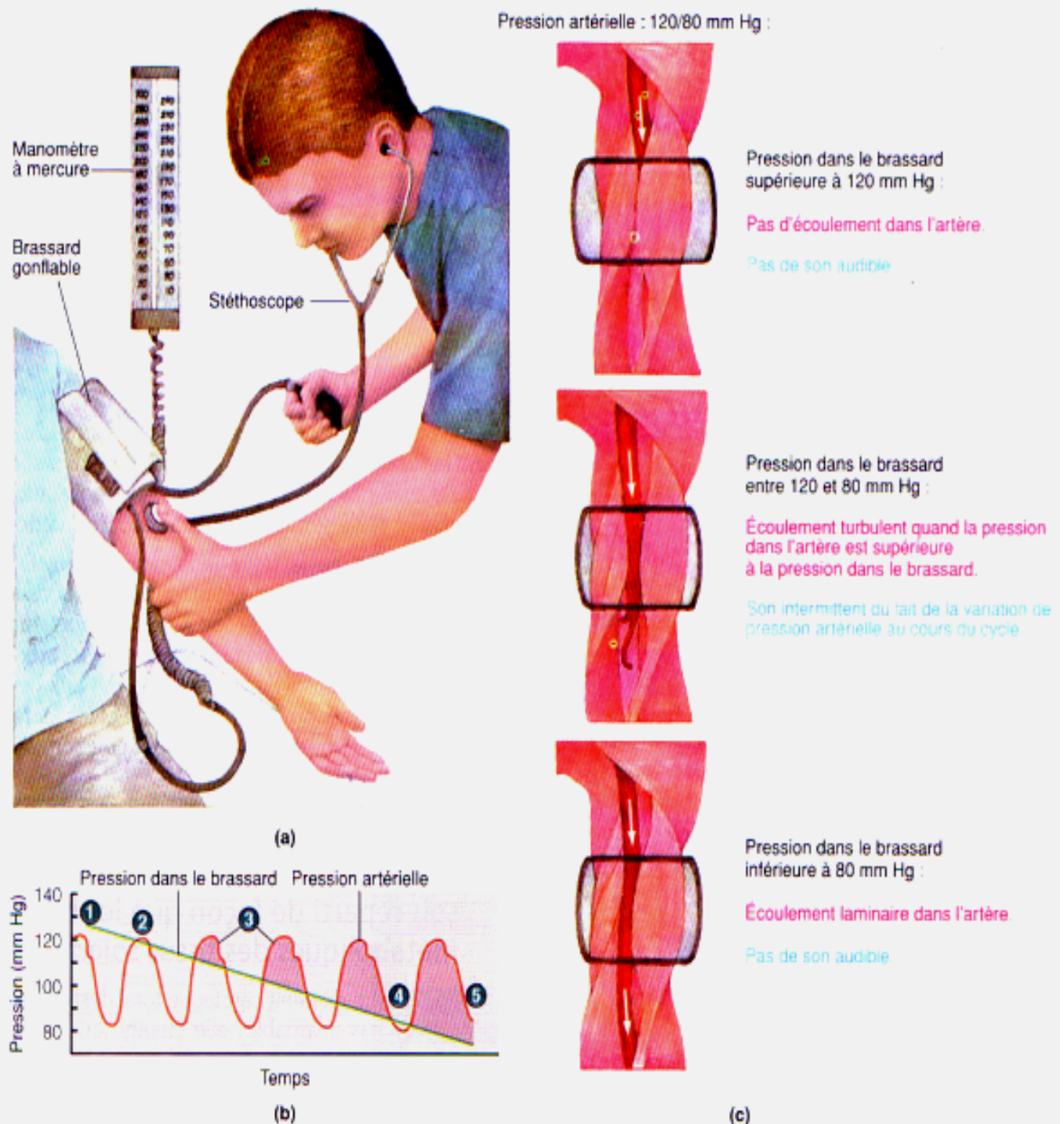


Figure 5 : Prise de la tension au sphygmomanomètre (4)

On fait varier la pression dans le brassard gonflable de façon à permettre ou empêcher l'écoulement du sang dans l'artère humérale sous jacente. Tandis que le

débit laminaire est inaudible, le débit turbulent cause un bruit que l'on entend à l'aide d'un stéthoscope.

Le son dépend du rapport entre la pression dans le brassard et la pression dans l'artère.

On distingue trois phases :

- La première est lorsque la pression du brassard est supérieure à la pression artérielle pendant tout le cycle et il n'y a donc aucun bruit.

- La deuxième quand il y a apparition du son correspondant à la pression systolique maximale, le son est intermittent quand la pression sanguine dépasse périodiquement (systole) la pression du brassard que l'on diminue progressivement.

- Le dernier bruit correspond à la pression diastolique minimale (valeur diastolique), puis la pression du brassard est inférieure à la pression artérielle pendant tout le cycle cardiaque et il n'y a plus de son.

A noter que le stress engendré par la prise de tension chez le médecin peut augurer une tension élevée et uniquement passagère, donc en cas de valeur plus élevée que la normale il faut consulter à nouveau son médecin quelques jours plus tard pour avoir confirmation (8).

2. REGULATION DE LA TENSION ARTERIELLE

a) Introduction

Au cours de l'évolution, de multiples régulateurs cardiovasculaires sont apparus chez les humains et les autres mammifères. Ces mécanismes permettent d'augmenter l'apport sanguin dans les tissus actifs et de modifier la perte de chaleur corporelle par une redistribution du sang.

En cas d'hémorragie ou de problème semblable, certains mécanismes sont capables de maintenir l'irrigation du cœur et du cerveau. Dans les cas plus graves, ils maintiennent la circulation dans les organes vitaux au détriment du reste du corps.

La pression artérielle au repos est l'une des grandeurs hémodynamiques les plus stables, elle ne varie pas plus de 10 mmHg autour de la valeur moyenne (9).

Elle est donc étroitement régulée par des mécanismes qui interfèrent entre eux et en déterminant sa valeur définitive. Ces mécanismes agissent dans des domaines très divers et n'ont pas tous la même importance dans les conditions physiologiques et, à plus forte raison en situation pathologique.

Il faut donc envisager la régulation de la pression comme le résultat de la superposition et de la complémentarité de différents niveaux de commande et de différents mécanismes d'action rapide (humorale, mécanique, nerveux) ou retardée (hormonal) (10).

b) Mécanismes régulateurs locaux

(1) Autorégulation

La capacité des tissus à contrôler leur propre circulation sanguine s'appelle l'autorégulation. La plupart des lits vasculaires sont eux mêmes capables de répondre à des changements modérés de la pression de perfusion par des changements de la résistance vasculaire, de sorte que le débit sanguin demeure relativement constant.

Cette capacité est particulièrement développée dans le rein, mais on l'observe aussi dans le mésentère, les muscles squelettiques, le cerveau, le foie, le myocarde.

Elle est probablement, due en partie, à la réponse contractile intrinsèque du muscle lisse à l'étirement (théorie myogène de l'autorégulation).

Quand la pression augmente, les fibres musculaires lisses des parois vasculaires sont étirées et elles répondent en se contractant. Si l'on suppose que ces fibres répondent à la tension de la paroi, cette théorie pourrait expliquer que la contraction est plus forte quand la pression est plus élevée (selon la loi de LAPLACE).

Un autre facteur qui contribue à l'autorégulation est l'accumulation de substances vasodilatatrices dans les tissus actifs (théorie métabolique de l'autorégulation). Lorsque la circulation ralentit dans un tissu, ces substances s'accumulent et les vaisseaux se dilatent, par contre quand le débit augmente, elles ont tendance être emportées par le courant sanguin (10).

(2) Les métabolites vasodilatateurs

Les changements métaboliques que sont la diminution de la tension en oxygène et une baisse du pH entraînent une vasodilatation. Dans les deux cas, l'effet est un relâchement des artéioles et des sphincters précapillaires.

Une augmentation de la tension en dioxyde de carbone et de l'osmolarité produit aussi une vasodilatation. L'action dilatatrice directe du dioxyde de carbone est plus marquée dans la peau et dans le cerveau. L'hypoxie et l'hypercapnie systémiques agissent sur le système nerveux central pour provoquer une vasoconstriction qui s'oppose à leur effet local.

Une élévation de la température exerce un effet vasodilatateur direct et ce phénomène (attribuable à la chaleur métabolique) pourrait contribuer à la vasodilatation dans les tissus actifs. Le potassium est un cation qui s'accumule localement et dont l'activité dilatatrice est établie. Il joue probablement un rôle dans la dilatation qui survient dans le muscle squelettique. Le lactate pourrait aussi contribuer à la dilatation.

L'histamine libérée par les mastocytes lors d'une lésion tissulaire augmente la perméabilité capillaire. Cette substance est donc responsable d'une partie de l'œdème associé à l'inflammation.

L'adénosine semble avoir un effet vasodilatateur dans le muscle cardiaque, mais pas dans le muscle squelettique. Elle inhibe également la libération de noradrénaline.

(3) Vasoconstriction locale

Quand une artère ou une artériole est lésée, elle se contracte fortement. Cette constriction serait due en partie à une libération locale de sérotonine par les plaquettes qui adhèrent aux parois vasculaires de la région atteinte. Les veines lésées se contractent aussi.

Une baisse de la température dans un tissu déclenche une vasoconstriction locale, et cette réponse au froid contribue à la thermorégulation.

c) Régulation nerveuse

(1) Introduction

La pression artérielle systémique est maintenue constante par un système de régulation nerveuse. L'influence exercée par ce système fait varier le débit cardiaque et la vasomotricité entraînant une régulation à court terme.

Ce système nerveux est le point d'impact de nombreux médicaments. Le niveau tensionnel sera conservé par ce mécanisme appelé l'arc réflexe barorécepteur représenté ci dessous figure 6.

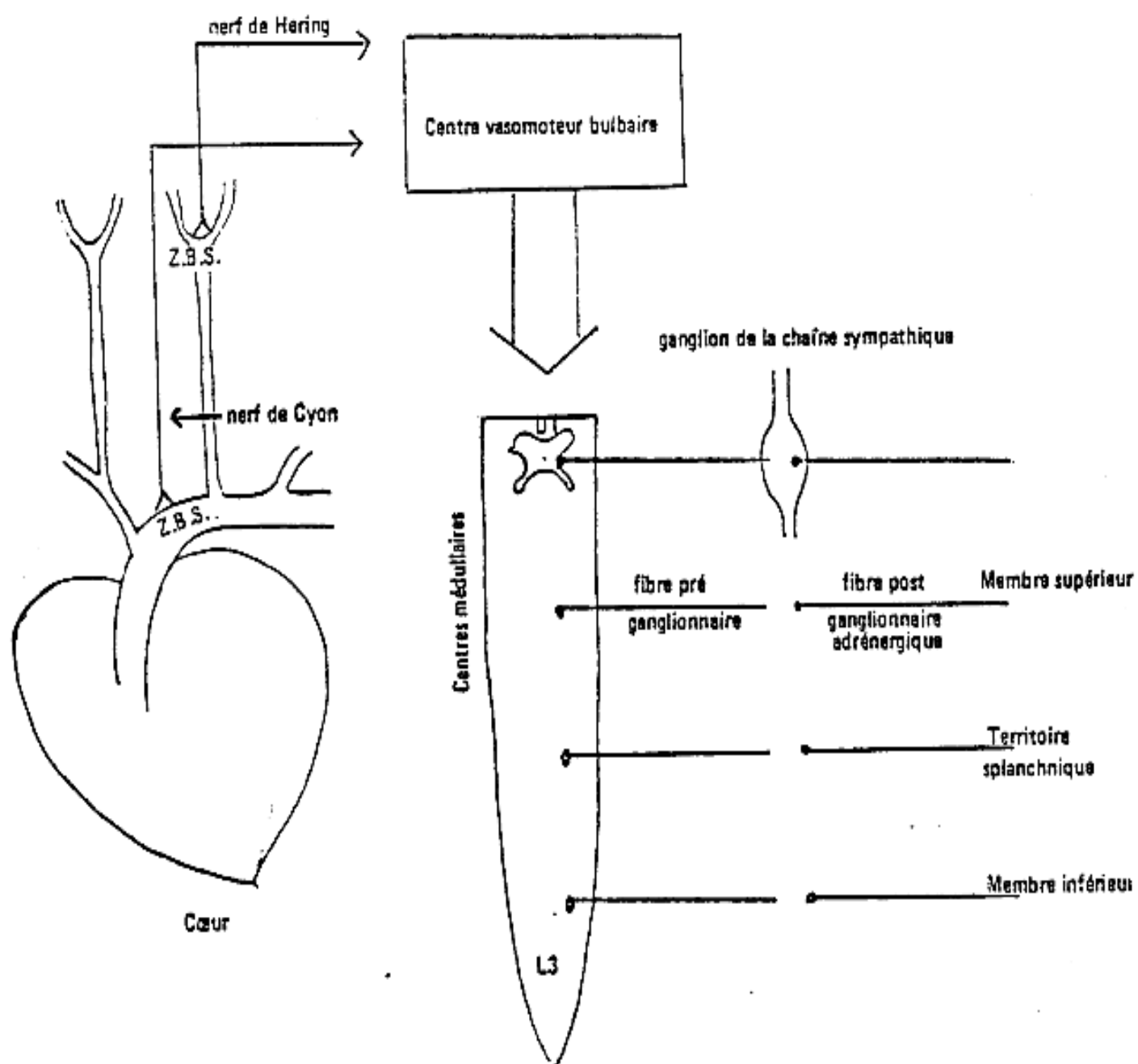


Figure 6 : Arc réflexe barorécepteur (6)

(2) L'arc réflexe barorécepteur

(a) Les récepteurs

Les récepteurs les plus importants sont les récepteurs artériels sensibles à l'étirement ou barorécepteurs. Ils se situent au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien comme on peut le voir sur la figure 6 et sont sensibles à la distension pariétale. L'étirement des fibres musculaires de ces zones, déclenché par la pression intravasculaire, provoque la réponse du système. Il existe aussi des chémorécepteurs situés au niveau du sinus carotidien et de l'aorte également mais, sensibles eux, aux variations des gaz du sang et au pH (11,12,13).

(b) Les nerfs afférents

Les voies nerveuses afférentes sont représentées par deux flèches sur la figure 6 et sont :

- Le nerf de CYON qui relie les barorécepteurs de la crosse aortique aux centres vasomoteurs.

- Le nerf de HERING qui relie les barorécepteurs du sinus carotidien aux centres vasomoteurs.

(c) Les centres vasomoteurs

(i) Les centres bulbaires

Les centres vasomoteurs bulbaires ont pour rôle de recevoir en les influx des plexus nerveux et de les transmettre aux vaisseaux capables de faire varier leur diamètre en conséquence.

A l'état normal, ces centres sont sans cesse freinés par les influx nerveux des barorécepteurs. Les influx sont envoyés aux centres

vasomoteurs dans le but de diminuer la tension artérielle. La diminution est effectuée par inhibition de l'activité vasoconstrictrice des centres (centre adrénalo-sécréteur et cardio-accélérateur) et par stimulation de l'activité cardio-modulatrice (11,12,13).

(ii) Origine des signaux des centres bulbaires

Les influx arrivant au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) proviennent :

- .des barorécepteurs (aorte et sinus carotidien)
- .des chémorécepteurs
- .les récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement
- .de l'hypothalamus :noyau para-ventriculaire
- .du cervelet :noyau fastigial
- .de certaines régions du cortex

Le noyau du tractus solitaire (NTS) joue non seulement un rôle dans la régulation de la tension artérielle mais aussi dans la respiration et la motricité gastro-intestinale.

(iii) Les centres médullaires

La stimulation de ces centres est directement liée à des variations du système cardio-vasculaire (modulatrice). La section des nerfs afférents ou la destruction chimique de ces centres provoque une augmentation de la pression artérielle.

Comme on le remarque sur la figure 6 leur action a lieu dans divers parties du corps et est transmise par l'intermédiaire de nerfs dits efférents.

(d) -les nerfs efférents

Ces voies sont les dernières fibres de l'arc réflexe. Elles transmettent les informations aux différents éléments du système cardiovasculaire.

Il existe deux types fibres :

→ Les α_1 sympathiques quittant les centres médullaires par les racines antérieures relayées jusqu'aux artérioles.

Dans ce cas le neuromédiateur est la noradrénaline agissant sur les récepteurs α et β au niveau artériolaire et β au niveau cardiaque.

Au niveau artériolaire, la stimulation des récepteurs α induit une vasoconstriction et les β une vasodilatation, à l'état normal l'action conjuguée des deux maintient la tension stable.

Au niveau cardiaque, la stimulation β induit une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la contractilité et une augmentation de la consommation d'oxygène.

→ Les fibres parasympathiques principalement situées au niveau du nerf X (vague) induisent leurs effets par l'intermédiaire d'un neuromédiateur, qui est l'acétylcholine, entre autre au niveau du myocarde. Les effets sont uniquement bradycardisant et sont portés directement sur les oreillettes.

A l'état normal, l'arc réflexe barorécepteur a pour but de moduler la tension artérielle et de la maintenir constante lors de phases d'hypertension.

Ces influx induisent alors par l'intermédiaire des effecteurs :

- .un ralentissement de la fréquence cardiaque en diminuant l'influx sympathique et en augmentant l'influx parasympathique

- .une diminution de la contractilité myocardique en diminuant l'influx sympathique sur la fibre sympathique

- .une vasodilatation artériolaire par inhibition de l'influx sympathique au niveau du muscle lisse artériolaire

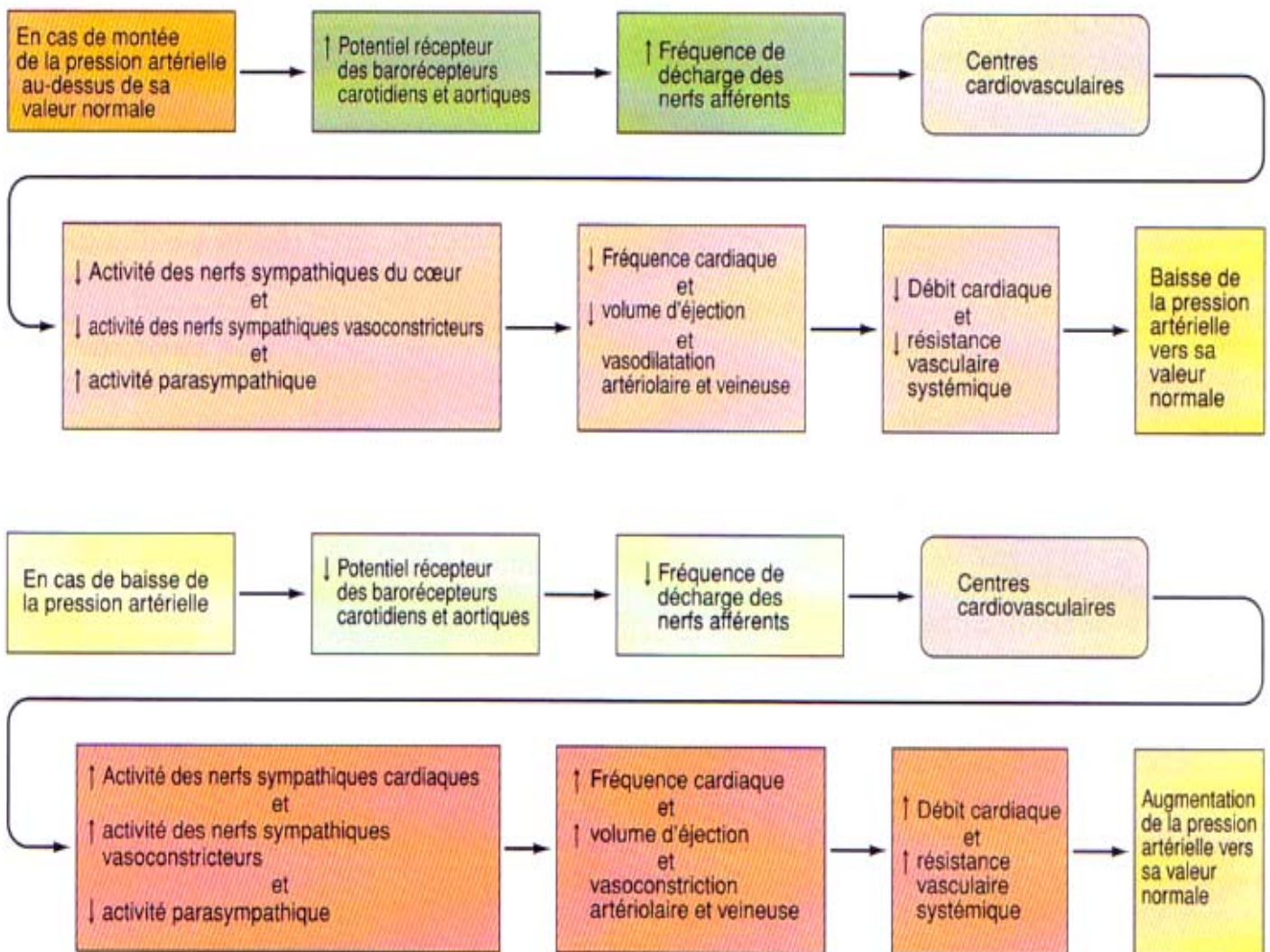
- .une dilatation veineuse par inhibition de l'activité du sympathique au niveau du muscle lisse veineux

Dans le tableau II ci dessous représentant un résumé des actions de l'arc baroréflexe on peut voir que lors d'une poussée hypertensive, la pression artérielle revient à la normale grâce à un débit cardiaque abaissé (diminution de la fréquence cardiaque et du volume

systolique) et grâce à une résistance périphérique diminuée par vasodilatation artériolaire.

Dans la deuxième partie du tableau II on résume l'action de l'arc baroréflexe dans le cas contraire c'est à dire lors d'une baisse de pression artérielle (11,12,13).

Tableau II : Résumé des effets réflexes barorécepteurs (13)



d) Facteurs hémodynamiques régulant la tension artérielle systémique

Les parois artérielles ayant un faible pouvoir d'élasticité, la pression y régnant se voit stabilisée par des facteurs d'origine sanguine. La tension artérielle est une caractéristique propre du compartiment artériel, en effet le compartiment veineux est un système à basse pression (85% du volume sanguin total subit un régime de basse pression).

Trois phénomènes participent à la régulation de la tension artérielle :

- le phénomène de tensio-relaxation permettant la redistribution du sang dans le système cardiovasculaire. Les vaisseaux sanguins peuvent se dilater ou se contracter ce qui permet de mobiliser une fraction importante de la masse sanguine et de compenser une perte de la volémie de manière immédiate.
- la modification de la filtration trans-capillaire. Elle permet presque instantanément de corriger le volume sanguin en orientant une filtration vers le tissu interstitiel ou à l'inverse vers le secteur vasculaire selon l'augmentation ou la diminution de la tension .
- l'adaptation de la fonction rénale. Elle dépend de nombreux facteurs hormonaux, du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine. La modification porte sur l'élimination hydrosodée (5,13).

(1) Facteurs modifiant le débit cardiaque

(a) La fréquence cardiaque

Le rythme des battements cardiaques est automatique. Cependant, il est sous contrôle à la fois du système nerveux végétatif et des hormones.

(b) Le volume d'éjection systolique

Volume d'éjection systolique (V_s) est la différence entre le volume de sang dans le ventricule à la fin de la diastole (=volume télé diastolique) et le volume restant à la fin de la systole (= volume télé systolique).

(2) Facteur modifiant la résistance périphérique totale

(a) *Viscosité sanguine*

La définition de la viscosité sanguine est la différence d'écoulement selon la nature du liquide, du fait de la différence de nature des molécules. La viscosité sanguine varie avec la vitesse de cisaillement et l'hématocrite : plus la vitesse de cisaillement augmente, plus la viscosité diminue.

La viscosité sanguine étant généralement constante, elle ne constitue donc qu'un facteur mineur dans la détermination de la résistance.

e) Substances sécrétées par l'endothélium

(1) Introduction

Les cellules endothéliales au contact du sang sont localisées entre le sang circulant, la média et l'adventice des vaisseaux sanguins (figure 1). Ensemble, elles forment un organe quantitativement et fonctionnellement important. Elles répondent aux changements du débit, à l'étirement, à divers agents humoraux et aux médiateurs de l'inflammation, de plus, elles sécrètent des substances vasoactives et facteurs qui contrôlent leur croissance. Les substances vasoactives comprennent des prostaglandines et des thromboxanes, le monoxyde d'azote et les endothélines (4,12).

(2) Prostacyclines et thromboxane A₂

La prostacycline est produite par les cellules endothéliales et le thromboxane A₂ par les plaquettes, ces deux substances sont synthétisés à partir d'un précurseur commun, l'acide arachidonique, par la voie de la cyclo-oxygénase.

Le thromboxane A₂ stimule l'agrégation plaquettaire et provoque une vasoconstriction, tandis que la prostacycline inhibe l'agrégation locale et produit une vasodilatation. C'est l'équilibre entre le thromboxane A₂ des plaquettes et la prostacycline qui permet l'agrégation physiologique.

(3) Le facteur endothélial de relaxation vasculaire :EDRF

Il y a une vingtaine d'années, une observation fortuite a permis de découvrir que l'endothélium joue un rôle clé dans la vasodilatation. L'acétylcholine (Ach), la bradykinine et les forces de cisaillements agissent sur les cellules endothéliales pour augmenter leur teneur en calcium pour permettre l'action d'une enzyme la NO synthétase.

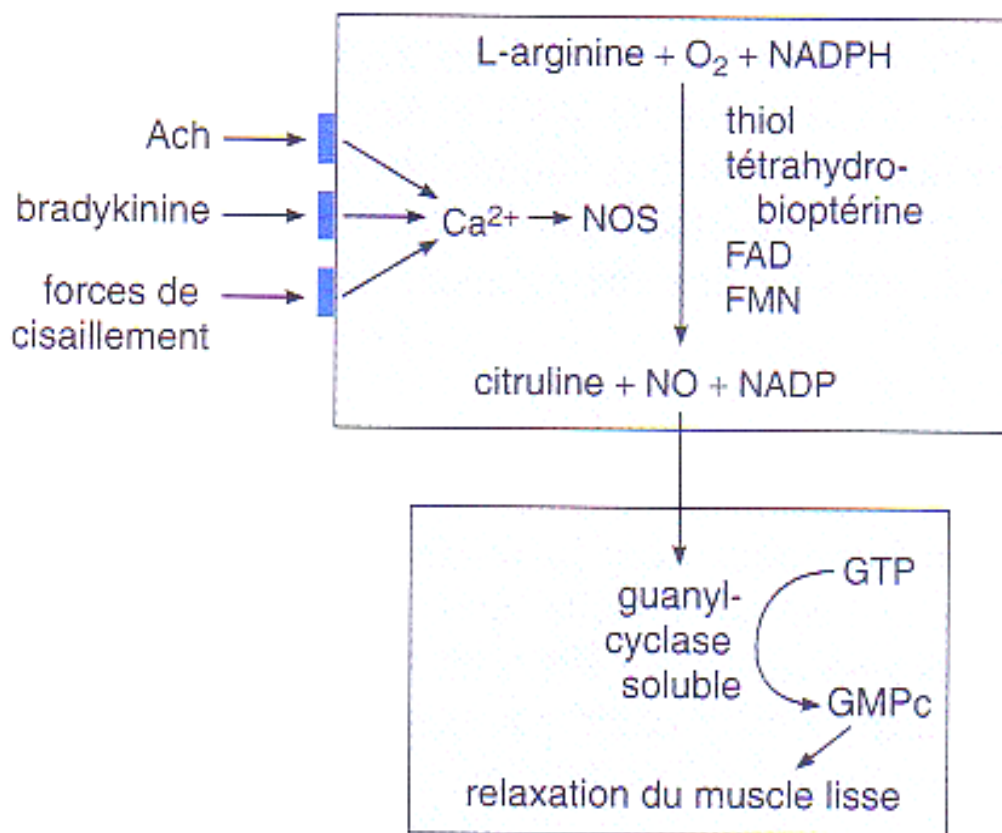


Figure 7 : Synthèse du monoxyde d'azote (12)

Le monoxyde d'azote (EDRF) est alors synthétisé à partir de l'arginine dans une réaction catalysée par cette NO synthétase dont il existe trois isoformes.

Le monoxyde d'azote formé dans les cellules endothéliales diffuse dans les cellules musculaires où il active la guanylcyclase soluble, produisant de la GMPcyclique qui, de son côté, est responsable du relâchement du muscle lisse vasculaire (vasodilatation). Le monoxyde d'azote est inactivé par l'hémoglobine.

On peut induire une élévation rapide de la tension artérielle chez des animaux en leur administrant différents dérivés de l'arginine qui inhibent la NO synthétase. Cela suggère que le maintien d'une tension artérielle normale exige une libération tonique de monoxyde d'azote .

Certaines observations suggèrent qu'une déficience en monoxyde d'azote peut causer une hypertension clinique. Le monoxyde d'azote pourrait aussi jouer un rôle dans la pathogenèse de l'athérosclérose.

Les dérivés nitrés comme la trinitrine et le dinitrate d'isosorbide sont très utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine et dans l'insuffisance cardiaque pour leurs propriétés vasodilatatrices. Ils agissent en stimulant la guanylcyclase de la même façon que le monoxyde d'azote.

(4) Endothélines

Les cellules de l'endothélium produisent aussi des endothélines dont il existe trois formes structurellement très semblables. La régulation de leur sécrétion se réalise par le contrôle de différents facteurs sur l'activité de transcription de leur gène. Ces différents facteurs sont représentés dans le tableau 3 suivant :

Tableau III :Facteurs modifiant la sécrétion des endothélines (12)

Facteurs stimulateurs

- Angiotensine II
- Catécholamines
- Facteurs de croissance
- Hypoxie
- Insuline
- LDL oxydées
- HDL
- Forces de cisaillement
- Thrombine

Facteurs inhibiteurs

- NO
- ANP
- PGE₂
- Prostacycline

Deux récepteurs à l'endothéline différents ont été isolés et sont tous deux couplés à la phospholipase C via des protéines G.

Le récepteur ET_a, qui est spécifique de l'endothéline-1, est retrouvé dans plusieurs tissus et il est responsable de l'effet vasoconstricteur de cette substance.

Le récepteur ET_b répond aux trois endothélines, il est couplé à la protéine G_i et il pourrait jouer un rôle dans la vasodilatation.

f) Régulations hormonales

Plusieurs hormones circulantes agissent sur le système vasculaire. Les hormones vasoconstrictrices circulantes comprennent les kinines, le VIP (peptide intestinal vasoactif), l'ANP (peptide natriurétique auriculaire). Les hormones vasoconstrictrices circulantes incluent la vasopressine, l'adrénaline et l'angiotensine II (système rénine-angiotensine) (14,15).

(1) Hormones vasoconstrictrices

(a) Le système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle car il modifie le volume sanguin par l'intermédiaire de deux hormones que sont l'aldostérone et l'angiotensine. Comme on peut le voir sur la figure 8 ci dessous elles agissent par des voies différentes :

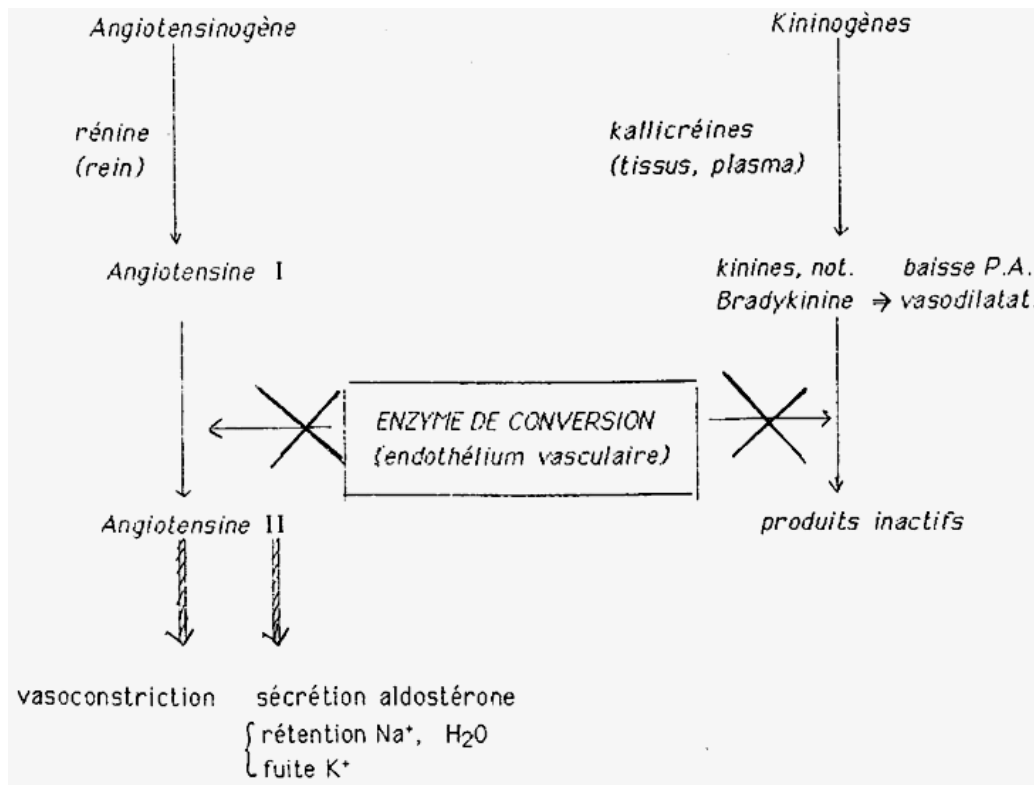


Figure 8 : Système rénine-angiotensine (16)

La rénine est une enzyme protéolytique sécrétée par les cellules myoépithéliales de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Elle fut isolée initialement chez le porc et a un poids de 40000 Daltons.

Au point de vue biochimique la rénine est une glycoprotéine. Comme nous le voyons sur la figure 8, elle hydrolyse son substrat protéique, l'angiotensinogène d'origine hépatique en angiotensine I qui est un décapeptide dépourvu d'effet vasopresseur.

Puis sous l'effet de l'enzyme de conversion (kininase II) présente au niveau plasmatique, l'angiotensine I est transformée en angiotensine II qui est un octapeptide ayant de nombreuses propriétés pharmacologiques décrites sur la figure 8.

La sécrétion de rénine est fonction de différents facteurs :

- les facteurs humoraux :

Il y a un rétro contrôle négatif de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II. L'hyponatrémie va augmenter sa sécrétion alors que l'hyperkaliémie tend à la diminuer.

- les adrénorécepteurs :

Leur stimulation augmente la sécrétion de rénine surtout si la pression systémique est faible.

- les récepteurs intra-rénaux

Il y a des chémorécepteurs situés dans la *macula-densa* (portion initiale du tube contourné distal du néphron) qui vont augmenter la sécrétion de rénine. Leur stimulation est provoquée par une urine tubulaire distale pauvre en sodium.

D'autre part, il existe des barorécepteurs ou récepteurs vasculaires intra-rénaux, situés dans les parois des artérioles afférentes au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire. La sécrétion de rénine augmente quand on a une diminution de la perfusion des artères glomérulaires.

- Le bilan ionique influence aussi la sécrétion de rénine, en effet la déplétion sodée de l'organisme augmente la sécrétion.

La rénine libère les catécholamines de la médullosurrénale et induit la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, permettant une réabsorption de sodium au niveau rénal (rétention hydrosodée), induisant une augmentation de la masse sanguine et donc une élévation de la tension artérielle secondaire. Il y a aussi une fuite de potassium.

Elle a un effet constricteur direct sur les fibres lisses des vaisseaux et des artérioles, provoquant ainsi une hypertension (12,14,15).

Il existe des récepteurs spécifiques de l'angiotensine II dans une grande variété de tissus, incluant les muscles vasculaires lisses, la médullosurrénale, le rein, l'utérus et le cerveau. Ces récepteurs sont localisés dans la membrane plasmique des cellules cibles.

Le groupement aminé terminal de l'angiotensine II n'est pas essentiel pour l'activité mais influence la fixation et la durée d'action. L'acide aminé en position 2 contribue également à l'affinité. Les chaînes aliphatiques latérales des résidus 4,6,8 sont essentielles à la fixation de même que le cycle phényle en 8.

L'intervention d'une phospholipase C couplée au récepteur entraîne la formation d'inositol triphosphate (IP₃) et de diacylglycérol (DAG). L'IP₃ mobilise le calcium et le DAG active la protéine kinase C. Ces deux événements entraînent la contraction du muscle vasculaire lisse.

Elle a donc une action hypertensive par contraction du muscle vasculaire lisse. De plus l'angiotensine II agit directement sur les neurones sympathiques post ganglionnaires pour faciliter la libération de la noradrénaline, elle contracte les cellules mésangiales et induit donc une baisse du taux de filtration glomérulaire et elle agit directement sur les tubules rénaux pour la réabsorption du sodium (21). L'angiotensine II stimule aussi l'aldostérone qui augmente la rétention sodée.

L'angiotensine II agit aussi au niveau central pour diminuer la sensibilité des barorécepteurs, ce qui potentialise son effet.

Elle agit également pour augmenter la prise liquidienne journalière et accroître les sécrétions de vasopressine et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, mais elle déclenche ces réponses en agissant sur les organes *circum* ventriculaires, quatre petites structures cérébrales situées en dehors de la barrière hémato-encéphalique.

L'une d'elles, l'*area postrema* est surtout responsable des effets vasopresseurs tandis que les autres sont responsables de l'augmentation de la consommation liquidienne ou effet dipsogène .

L'angiotensine II est rapidement dégradée en fragments peptidiques dans le plasma et les tissus (12,14,15).

(b) La vasopressine

La vasopressine ou hormone anti-diurétique (ADH) est essentiellement produite dans le noyau supra optique de l'hypothalamus. Elle a une durée de vie courte. Toute hyperosmolarité plasmatique par perte d'eau entraîne une sécrétion de

vasopressine par l'intermédiaire de neurones osmo-récepteurs connectés aux neurones à vasopressine.

La vasopressine est sécrétée quand l'osmolarité dépasse 280 mmol /kg, la sensation de soif apparaissant à 295 mmol/kg. Inversement , l'apport hydrique freine cette sécrétion. Les osmo-récepteurs hypothalamiques sont extrêmement sensibles, pouvant répondre à une modification de 1 à 2% de l'osmolarité plasmatique.

La sécrétion de vasopressine est aussi augmentée en cas d'hémorragie, d'hypovolémie, d'hypotension, de stress, d'hypoglycémie, par l'angiotensine II et sous l'effet d'un certain nombre d'agents pharmacologiques (nicotine, opiacés, barbituriques). Inversement la vasopressine est inhibée par les agonistes α adrénergiques, le GABA, l'éthanol ...

Au niveau du rein, sa principale action est d'augmenter la réabsorption de l'eau libre à partir du filtrat glomérulaire. Cette action se fait sur le tube contourné distal et le tube collecteur et elle aboutit à l'augmentation de l'osmolarité urinaire. La vasopressine agit sur d'autres organes, à fortes concentrations, elle entraîne une constriction des muscles lisses des artérioles et par conséquent une augmentation de la tonicité vasculaire et une hypertension.

(c) L'adrénaline

Comme nous l'avons décrit dans la régulation nerveuse l'adrénaline et la noradrénaline ont une incidence sur la tension artérielle via son action cardiaque et sur les vaisseaux sanguins par l'intermédiaire des fibres sympathiques.

La noradrénaline et l'adrénaline augmentent toutes deux la force et la fréquence cardiaque. Les réponses dépendent des récepteurs β_1 . La noradrénaline produit une vasoconstriction via les α_1 à l'exception des vaisseaux coronaires cérébraux.

L'adrénaline produit aussi une vasoconstriction par les récepteurs α et une dilatation par les β_2 (muscles et foie). Son action globale est la vasoconstriction.

(2) Hormones vasodilatatrices

(a) Les kinines

Il existe deux peptides vasodilatateurs apparentés appelés kinines. L'un est le nonapeptide bradykinine et l'autre est le décapeptide lysylbradykinine, également connu sous le nom de kalidine. La lysylbradykinine peut être convertie en bradykinine par une aminopeptidase. Les bradykinines et lysylkinines se forment à partir du kininogène. Ces deux peptides (kinines) sont générés de leurs précurseurs par des protéases appelées kallicréines.

Ces deux peptides sont métabolisés en fragments inactifs par la kininase I, une carboxypeptidase qui enlève l'arginine de l'extrémité carboxyle. Il existe aussi la kininase II qui inactive la bradykinine et la lysylbradykinine. La kininase II est identique à l'enzyme de conversion transformant l'angiotensine I en angiotensine II (figure 8) (12,14,15).

Les kinines sont vasodilatatrices et stimulent l'ADH.

(b) Le peptide intestinal vasoactif (VIP)

Le VIP est constitué 18 acides aminés. On le trouve dans les nerfs du tube digestif. Le VIP est également présent dans le sang où sa demi-vie est de deux minutes. Dans l'intestin, il cause une forte stimulation de la sécrétion d'électrolytes et, donc, d'eau.

Parmi ses autres actions, mentionnons la relaxation des muscles lisses de l'intestin, incluant ceux des sphincters, la dilatation des vaisseaux sanguins périphériques et l'inhibition de la sécrétion gastrique acide (12,14).

(c) Le peptide natriurétique auriculaire (ANP)

L'ANP ou l'atriopeptine a la particularité de ne pas être sécrété par les surrénales. Nous le décrivons ici car il exerce des effets opposés à l'aldostérone.

Ce facteur natriurétique d'origine cardiaque a été identifié il y a une quinzaine d'années. Il s'agit d'un peptide de 28 acides aminés synthétisé et sécrété par les oreillettes cardiaques à la suite d'une augmentation de la volémie et donc de la distension des parois auriculaires. Il entraîne une diurèse avec une hypernatrurie et augmente la filtration glomérulaire, c'est donc un vasodilatateur et un hypotenseur.

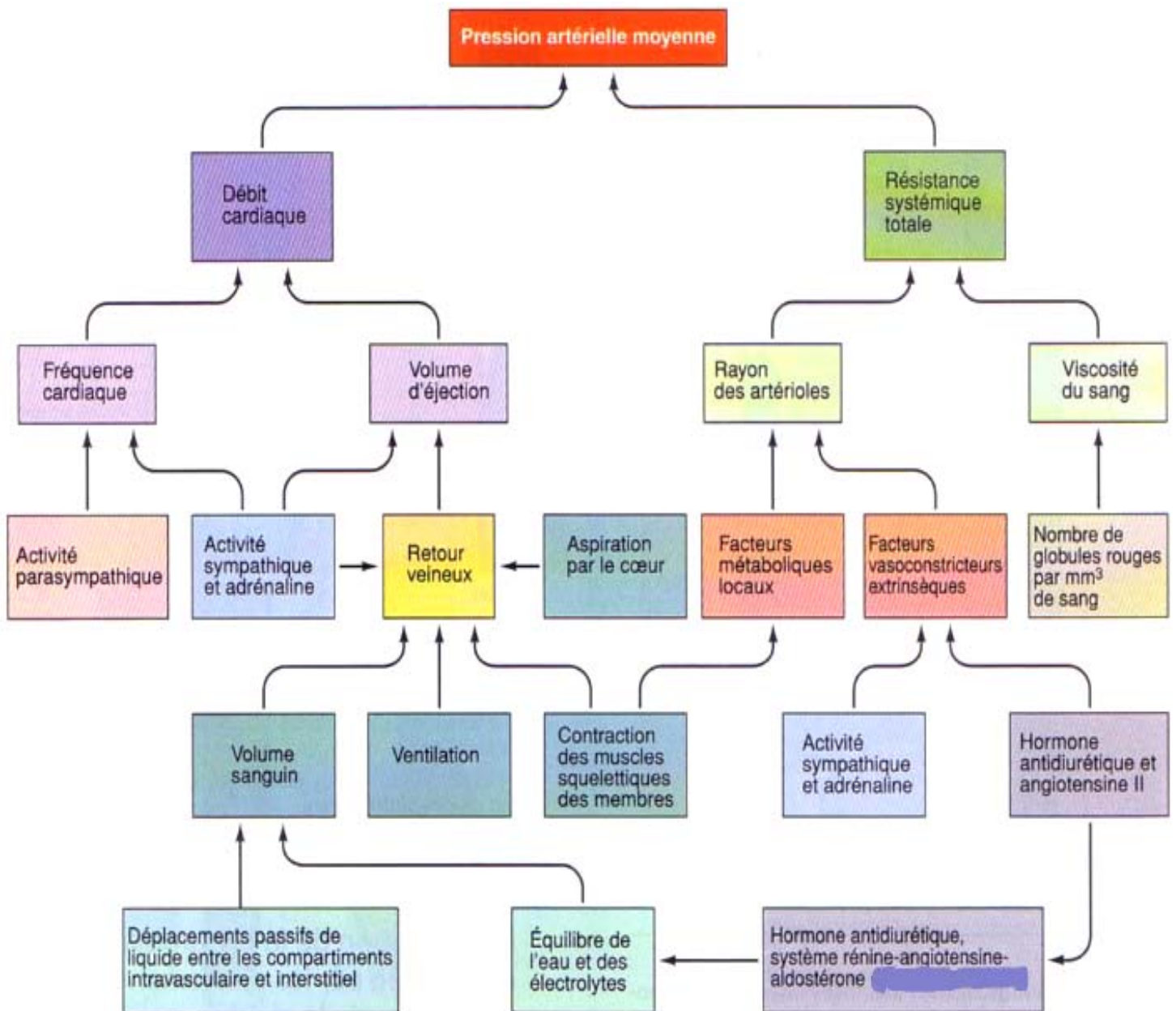
Ces effets sont liés à l'activation d'une guanylylcyclase qui est partie intégrante de son récepteur membranaire. De plus, l'ANP diminue la production de rénine et d'aldostérone et s'oppose ainsi à leur effet vasopresseur. Enfin, il diminue la sécrétion de vasopressine.

Il existe aussi l'agent natriurétique inhibiteur de la Na^+/K^+ ATPase, que l'on croit maintenant être une ouabaine endogène, il semble augmenter plutôt qu'abaisser la tension artérielle (12,14,15).

g) Résumé

Le tableau IV résume les principaux mécanismes de régulations aboutissant à la pression artérielle moyenne :

Tableau IV : Résumé des facteurs intervenants sur la pression artérielle (17)



En conclusion, le tableau IV résume le système de régulation de la pression artérielle en nous montrant qu'elle est multifactorielle. En effet, il reprend chaque composante de la régulation, hormonale, nerveuse et locale pour nous montrer leur incidence physique sur le système cardio-vasculaire qui déterminera la tension artérielle.

B. L'hypertension artérielle

1. Introduction

Jusqu'à la fin des années 1960, certains médecins pensaient qu'une pression artérielle élevée était nécessaire pour pouvoir irriguer les organes vitaux chez le sujet âgé.

Après les résultats des études épidémiologiques, dont la plus célèbre s'est déroulée dans la ville de Framingham aux Etats-Unis, il devenait évident que le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral) était positivement corrélé au niveau de la pression artérielle.

Dans un second temps les essais thérapeutiques de ces études ont montré que l'abaissement des chiffres tensionnels permettait de réduire l'incidence des évènements cardiovasculaires (18).

2. Définitions de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle n'est pas une maladie mais un facteur de risque cardiovasculaire. La valeur seuil définissant la nécessité d'une prise en charge thérapeutique est arbitraire.

Une définition conceptuelle de l'hypertension est le niveau de la pression artérielle pour lequel les bénéfices de l'action thérapeutique dépassent les risques et les coûts d'une abstention (19).

Tableau V : Probabilité de survie à 10 ans selon la catégorie tensionnelle, le sexe, l'âge d'après l'étude de Framingham (7)

Age	Hommes			Femmes		
	NTA	HTA limite	HTA	NTA	HTA limite	HTA
45 ans	93	93	86	96	95	94
55 ans	86	85	75	93	92	90
65 ans	79	68	65	86	84	78

Le tableau V expose les résultats de l'étude de Framingham. Ces résultats montrent le pourcentage de survie à 10 ans des patients hypertendus par rapport aux patients normotendus (NTA) et à ceux présentant une hypertension limite.

Une nouvelle notion apparaît depuis quelques années, c'est la pression différentielle (figure 4) encore appelée la pression pulsée qui se définit comme la différence entre la pression artérielle systolique et diastolique.

L'amplitude de la pression partielle est influencée par la vitesse d'éjection ventriculaire, les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels, particulièrement de l'aorte et les ondes de réflexion.

La rigidité des gros troncs artériels va ainsi entraîner une élévation de la pression du pic systolique et une baisse de pression en fin de diastole.

L'augmentation de la pression pulsée (>60 mmHg) prédit surtout la survenue d'un accident coronaire (notamment l'infarctus du myocarde) et à un degré moindre, celle des accidents vasculaires cérébraux.

En effet, la pression artérielle systolique accroît la contrainte ventriculaire gauche et contribue à son hypertrophie, d'autre part la baisse de la pression artérielle diastolique altère la perfusion coronaire favorisant l'ischémie myocardique (20).

Cliniquement une hypertension se définit par des chiffres tensionnels plus élevés que la normale indiquée dans différentes classifications.

3. Classifications de l'hypertension artérielle

Il existe plusieurs classifications qui sont régulièrement remises à jour. Voici ici deux exemples en commençant par le journal de l'hypertension 1999 classification ISH/WHO:

Tableau VI : Classification des hypertensions (21)

Catégorie de PA	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Optimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale haute**	130-139	85-89
Grade 1 : HTA légère	140-159	90-99
• Sous-groupe : HTA limite	140-149	90-94
Grade 2 : HTA modérée	160-179	100-109
Grade 3 : HTA sévère	≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	< 90
• Sous-groupe : HTA limite	140-149	< 90

PAS= pression artérielle systolique

PAD= pression artérielle diastolique

Si la PAS et la PAD se situent dans des catégories différentes, il faut prendre en compte la catégorie la plus élevée. Une pression artérielle normale haute s'accompagne à terme d'un risque cardiovasculaire plus élevé qu'une pression artérielle optimale (21).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose l'autre classification :

Tableau VII : Classification de l'hypertension artérielle selon l'OMS (22)

<i>Classification de l'HTA*</i>		
Catégorie clinique	Pression systolique (mmHg)	Pression diastolique (mmHg)
Optimale	<120	et <80
Normale	<130	et <85
Normale haute	130-139	ou 85-89
Hypertension		
– niveau 1	140-159	ou 90-99
– niveau 2	160-179	ou 100-109
– niveau 3	>= 180	ou >= 110

* Selon l'OMS (1999).

Toutes ces classifications sont très proches les une des autres et dans la pratique les deux chiffres qui caractérisent l'hypertension artérielle sont :

PAS >140 mmHg

PAD > 90 mmHg (22)

4. Epidémiologie

On estime qu' il y a plus de trente cinq millions d'hypertendus aux Etats-Unis (plus de 20 % de la population adulte) (22).

Dans 90 % à 95% des cas l'hypertension artérielle ne répond à aucune cause précise et accessible, on parle alors d'hypertension essentielle.

Avant 40 ans, la femme est plus rarement hypertendue que l'homme ;au contraire à partir de 60 ans, elle l'est plus souvent. La courbe de fréquence (pourcentage de la population touchée) de l'hypertension chez la femme a plus un aspect exponentiel sans augmentation nette de la fréquence vers la ménopause. La fréquence de l'hypertension artérielle croît nettement avec l'âge.

La prévalence d'hypertension systolique isolée augmente aussi avec l'âge (au moins jusque 80 ans) (7).

En France l'hypertension artérielle touche près de 7 millions de personnes, soit environ 20 % de la population adulte (23).

5. Physiopathologie et étiologie

Il y a deux types d'hypertension, l'une dite primaire et l'autre dite secondaire.

a) Hypertension artérielle primaire

L'étiologie de l'hypertension primaire ou essentielle est inconnue et il est improbable qu'une seule cause en puisse expliquer les divers troubles hémodynamiques et physiopathologiques regroupés sous la rubrique de l'hypertension essentielle.

Quelque soit le mécanisme pathogène responsable de l'hypertension primaire, il doit augmenter les résistances vasculaires périphériques totales en induisant une vasoconstriction et ou en augmentant le débit cardiaque car la tension artérielle est liée au produit des deux.

(1) L' hérédité

Il semble que des prédispositions génétiques favorisent l'hypertension artérielle. Les facteurs héréditaires sont divers, ils peuvent être neurogènes, neurohumoraux et rénaux.

Les facteurs neurogènes sont représentés principalement par un dérèglement du système nerveux central.

Les facteurs neuro humoraux sont une augmentation excessive du tonus noradrénergique, une sécrétion anormale de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire (la population noire est fortement touchée par l'hypertension artérielle à rénine basse) et l'impossibilité d'inhiber la formation d'aldostérone dans le cortex surrénalien en cas de charge sodée.

Au niveau rénal, les dysfonctionnements influencent la physiologie. Dans l'hypertension primaire d'origine génétique on observe des réabsorptions excessives de sodium, une impossibilité de réguler une charge sodée alimentaire par vasodilatation rénale et natriurèse; c'est le cas dans la population noire dont la pression artérielle s'élève plus facilement en cas de charge sodée ce qui démontre une tendance innée à la conservation du sel par l'organisme.

L'hypertension d'origine génétique est un fait établi bien que les modalités de sa transmission restent encore discutables : autosomales monogéniques ou polygéniques (24).

(2) Le système sympathique

Les expérimentations stimulant le système nerveux sympathique (épreuve au froid, stress mental par calcul mental) provoquent une élévation tensionnelle plus accentuée chez les sujets hypertendus ou susceptibles de le devenir que chez les sujets normotendus.

On ne sait pas si cette hyperactivité concerne le système nerveux sympathique lui même ou le myocarde et le muscle lisse vasculaire qu'il innerve, mais elle est souvent observée avant l'apparition de l'hypertension permanente.

La tachycardie de repos, qui peut témoigner d'hypertonie sympathique, est un facteur prédictif bien connu d'hypertension ultérieure.

Certains sujets hypertendus ont des taux anormalement élevés de catécholamines plasmatiques au repos.

Les médicaments qui diminuent le tonus sympathique sont largement utilisés dans le traitement de l'hypertension essentielle.

Cependant, cette observation ne peut être considérée comme argument solide en faveur de la participation étiologique du système sympathique dans l'hypertension essentielle.

Certains hypertendus ont un défaut de stockage de la noradrénaline ce qui augmente les taux circulants (24).

(3) Le système rénine angiotensine

Comme nous l'avons vu précédemment (figure 8) ce système participe à la régulation de la tension artérielle, donc un dérèglement possible pourrait augurer une variation de tension.

Les dérèglements concernent surtout la sécrétion de rénine et ses différents mécanismes de régulations.

Rien ne peut actuellement démontrer une réelle causalité de ce système dans l'hypertension primaire, bien que l'on reconnaisse, généralement que l'angiotensine est responsable de l'hypertension rénovasculaire au moins dans la phase précoce.

L'activité rénine plasmatique, qui est habituellement normale chez les patients hypertendus primaires, peut être diminuée chez un certain nombre d'hypertendus (25%) ou augmentée chez d'autres (15%) ce qui démontre une implication toute relative dans l'hypertension essentielle.

(4) Hypertension essentielle multifactorielle

Selon cette théorie, l'élévation prolongée de la tension artérielle est due à l'association de plusieurs facteurs, même si le dérèglement d'un seul facteur était responsable au départ. L'hypertension engendre l'hypertension : les lésions anatomiques des artéioles provoquées par l'hypertension prolongée réduisent le calibre de leur lumière ce qui augmente les résistances périphériques totales.

Des anomalies du transport transmembranaire du sodium dues à une perturbation ou une inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase ou une hyperperméabilité au sodium ont été décrites dans certaines formes d'hypertension.

Il en résulte une augmentation du sodium intracellulaire, ce qui rend la cellule plus sensible à l'hypertonie sympathique.

L'hypertension peut être due à un déficit d'une substance vasodilatatrice plutôt qu'à l'excès de vasoconstricteur. Par exemple le système kallicréine, qui synthétise la bradykinine puissant vasodilatateur, peut avoir une activité diminuée.

Il existe des facteurs favorisant la prolifération du muscle lisse vasculaire. L'épaississement de la paroi vasculaire joue un rôle important l'hypertension et est la résultante de deux phénomènes, la prolifération cellulaire ou hyperplasie et l'augmentation de la taille ou hypertrophie. Ces deux phénomènes ont pour conséquence une augmentation de la résistance.

Les mécanismes d'action de la prolifération du muscle lisse sont encore inconnus mais il est certain que l'endothélium joue un rôle dans la régulation de ces facteurs. Les hormones vasoconstrictrices stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses alors que les hormones vasodilatrices inhibent l'hyperplasie. Le remodelage vasculaire est donc sous la dépendance de ces hormones.

L'influence des radicaux libres semble aussi jouer sur la tension. Un radical libre est un atome ou une molécule dont un électron n'est pas apparié, on le dit célibataire. L'électron célibataire confère une réactivité très élevée aux radicaux libres qui tendent à capturer un électron pour réappairer leur électron solitaire. Dans les conditions normales, l'organisme dégrade 95% de l'oxygène au niveau des mitochondries par la chaîne des enzymes respiratoires. Par contre, 5% environ vont générer des radicaux libres, ce phénomène est normal dans la cellule. Ses radicaux libres jouent un rôle dans les pathologies de l'athérome. Les radicaux libres peuvent entraîner sur la cellule endothéliale une perméabilité anormale de la paroi et surtout une perturbation de la fonction sécrétoire de ces cellules (24).

b) Hypertension artérielle secondaire

L'hypertension secondaire, qui touche 10% des hypertendus, est comme son nom l'indique une hypertension résultant d'un événement externe (pathologies, intoxication...) (7).

(1) Causes rénales

Observée dans près de 5% des cas d'hypertension elle peut intervenir par différents mécanismes.

La réduction du capital néphronique semble augmenter le risque d'une hypertension artérielle ultérieure. Une part importante de ce pouvoir anti-hypertenseur du rein correspond à l'aptitude à éliminer le sodium. La sténose de l'artère rénale avec hypersécrétion de rénine est l'un des principaux cas.

Dans d'autres cas beaucoup plus rares une augmentation de l'activité rénine angiotensine aldostérone.

En pratique on peut observer l'hypertension d'origine rénale le plus souvent dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique et en particulier une glomérulopathie ou d'une polykystose rénale plus rarement d'une pyélonéphrite chronique (7).

(2) Hypertension d'origine surrenalienne

(a) L'hyperaldostéronisme primaire

Ce n'est pas une cause exceptionnelle : peut être 0,5% des hypertension. Il en existe deux formes principales qui sont premièrement l'adénome de Conn, développé au dépend de la corticosurrénale avec une hypersécrétion tumorale (constamment bénigne) d'aldostérone échappant au contrôle physiologique. La fréquence est plus forte chez la femme jeune et peut être traitée si nécessaire par adénomectomie par un chirurgien.

La seconde forme est l'hyperplasie surrénalienne, de commande probablement hypothalamo-hypophysaire, non curable par surrénalectomie partielle. Elle est plus fréquente dans la seconde partie de la vie, elle peut revêtir des aspects uni ou multi adénomateux.

D'autres hypertensions par hyperminéralocorticisme existent :

Il y a par exemple la maladie de Cushing, où le syndrome Cushingoïde domine toujours le tableau, de telle sorte que cette forme ne se présente jamais comme une hypertension isolée.

Il y a aussi les consommations massives de réglisse et les traitements aux corticoïdes (7).

(b) Le phéochromocytome

C'est une cause exceptionnelle (moins de 0,1% des hypertensions). Il est développé aux dépens de la médullosurrénale ou de tissus embryologiquement similaires. Il peut être malin dans 10% des cas.

On peut en rapprocher les hypertensions rarement observées lors des traitements sympathomimétiques et en particulier par l'usage des vasoconstricteurs nasaux (7).

(3) Hypertension liée à la grossesse : hypertension gravidique

Chez une femme précédemment normotendue, l'hypertension artérielle peut apparaître au cours d'une grossesse, c'est l'hypertension gravidique, s'il existe une protéinurie associée (300 mg /24 heures) dans ce cas le risque de complications avant tout fœtales est nettement plus important.

Les facteurs prédictifs d'une pré-éclampsie sont notamment la multiparité, l'existence d'une pré-éclampsie antérieure, la corpulence, les antécédents familiaux d'hypertension artérielle.

L'hypertension semble être la conséquence d'une insuffisance placentaire dont les premiers signes seraient présents dès la fin du premier trimestre (défaut de placentation) alors que l'hypertension n'apparaît qu'au troisième trimestre (7).

(4) Coarctation aortique

Elle peut être responsable d'hypertension à prédominance systolique dans la moitié supérieure du corps. La sténose de l'isthme aortique provoque une abolition des pouls fémoraux et sous-jacents (7).

(5) Hypertension endocrinienne non surrenalienne

On ne citera que la dysthyroïdie, l'hyperparathyroïdie et l'acromégalie.

(6) Hypertension iatrogène et par intoxications

Certaines substances prises en excès peuvent à cours ou à long terme induire une hypertension artérielle. Pour exemple nous retiendrons le réglisse, l'alcool, les oestrogènes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens les sympathomimétiques (vasoconstricteurs nasaux), les corticoïdes, la ciclosporine et le sel (7).

(7) Elévation tensionnelle psychosomatique

Observée dans près de 5% des cas d'hypertension, son existence est bien admise à titre passagère d'une situation dite stressante. Par contre, on passe généralement sous silence l'existence d'hypertension permanente due à des situations stressantes durables. On peut dans de très rares cas affirmer l'existence d'hypertension sévère consécutive à un stress permanent, lorsque la suppression du facteur stressant a un effet curateur.

Ce type d'hypertension peut faire sans doute intervenir divers mécanismes, soit sympathique, qui peuvent activer le rénine angiotensine aldostérone soit endocrinien d'origine hypothalamo- hypophysaire. Il existe de ce fait probablement tous les intermédiaires entre les élévations passagères, bénignes, et certaines hypertensions psychosomatiques permanentes, potentiellement tout aussi sévères que les hypertensions organiques (7).

6. Symptômes et conséquences de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est asymptomatique jusqu'à ce que des complications apparaissent. La symptomatologie n'est pas spécifique et reflète

l'atteinte des organes cibles, elle n'est pas pathognomonique de l'hypertension car des symptômes identiques peuvent apparaître chez des sujets normotendus.

Le symptôme le moins rare est la céphalée, plus souvent nucale.

Elle peut s'accompagner nausées et vomissements, palpitation, épitaxies, bourdonnement d'oreille, vertiges. Ce n'est l'hypertension elle-même qui est dangereuse, hormis les rares cas de crises hypertensives, mais les complications qu'elle entraîne à plus ou moins long terme (22).

a) Complications générales

La pression artérielle est le premier facteur de risque cardio-vasculaire. Les accidents cardio-vasculaires peuvent également se voir chez le sujet normotendu, mais plus la pression est élevée et plus l'incidence de ces accidents augmente.

Il y a une probabilité accrue, sans qu'on sache jamais si l'accident va survenir, ni chez qui ni quand. Un pourcentage notable d'hypertendus ne fera jamais d'accident cardio-vasculaire. La pression artérielle systolique et diastolique contribuent presque également à la prédiction du risque.

Les complications cardiaques et vasculaires sont parmi les plus fréquentes. Le retentissement de l'hypertension artérielle sur le cœur associe des modifications structurales et fonctionnelles du ventricule gauche (hypertrophie) et des artères coronaires définissant la cardiopathie hypertensive. Elle s'observe chez environ 25% des hypertendus.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire indépendant à l'origine de trois complications :

- Troubles du rythme cardiaque (extrasystoles et mort subite)
- L'ischémie myocardique due à l'apparition de sténoses athéroscléreuse facilitée par l'hypertension.
- L'insuffisance cardiaque après décompensation.

On a une augmentation du risque d'insuffisance coronarienne, d'artériopathie des membres inférieurs, de dissection aortique, d'ulcère de Martorell : ulcération

profonde et extrêmement douloureuse, par artériolite nécrotique, siégeant le plus souvent au tiers inférieur de la jambe.

Il y a une augmentation des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques. Les accidents ischémiques sont dus à l'athérosclérose accélérée par l'hypertension, tandis que les accidents hémorragiques sont dus au développement de micro anévrysmes vasculaires cérébraux. Ces événements peuvent avoir une gravité variable du simple malaise jusqu'à la mort quasi immédiate.

Il y a aussi des accidents vasculaires oculaires, thrombose de l'artère centrale de la rétine, hémorragie rétinienne, thrombose veineuse à croisement artériel, avec souvent une altération de la vision.

Il peut aussi y avoir des complications d'ordre neurologique (7,18,22,23).

b) Complications spécifiques de l'hypertension

Certaines complications sont particulières à l'hypertension artérielle et s'observent surtout (quoique rarement actuellement) lorsque l'hypertension atteint des chiffres très élevés en permanence (PAS>180 mmHg et PAD>110 mmHg). Les troubles semblent alors dépendre directement de la tension très élevée à laquelle sont soumises les artéioles, notamment dans les territoires rénaux et cérébro-rétiens, avec pour conséquence les nécroses artériolaires.

(1) Complications oculaires

Au niveau de la rétine, l'hypertension artérielle est responsable de deux types de lésions :

L'artériosclérose rétinienne (quelque soit le niveau de l'hypertension).

La rétinopathie hypertensive est directement corrélée au niveau de la pression et ne se voit que dans les hypertensions artérielles chroniques très sévères (22).

(a) Les lésions d'artériosclérose rétinienne.

Elles comprennent une accentuation du reflet artériolaire et un engainement artériel par épaissement de la paroi. On observe aussi une diminution du calibre artériel et un signe du croisement artério-veineux.

(b) Les lésions de rétinopathie hypertensive

Il y a un rétrécissement du calibre des vaisseaux des nodules cotonneux liés à une ischémie rétinienne localisée par oblitération aiguë d'une artéole pré capillaire rétinienne. Cette ischémie localisée entraîne l'apparition de nodules cotonneux par accumulation de matériel axoplasmique au bord de la zone ischémique.

On observe aussi des hémorragies qui sont de deux types :

Il y a des exudats profonds, secs, liés à un œdème rétinien par hyper perméabilité vasculaire.

Le second type est un œdème papillaire lié au gonflement axonal avec accumulation de matériel au niveau de la tête du nerf optique, c'est une urgence (22).

(2) Complications rénales

L'hypertension sévère peut entraîner une néphro-angiosclérose maligne aboutissant à une insuffisance rénale rapide avec un processus d'auto aggravation en cercle vicieux :

L'hypertension entraîne l'insuffisance rénale qui augmente l'hypertension.

Les lésions des artéioles et des capillaires glomérulaires sont fréquentes et entraînent au bout de quelques années une diminution du taux de filtration glomérulaire et un dysfonctionnement tubulaire. Ces lésions entraînent une insuffisance rénale chronique et près de 10% des hypertendus décèdent des conséquences de cette insuffisance rénale (22).

Ces lésions ne sont que très partiellement réversibles. A un stade avancé, elles deviennent d'autant plus irréversibles que l'hypertension devient de plus en plus résistante au traitement.

C'est une des raisons majeures de traiter l'hypertension assez précocement pour éviter d'en arriver à un stade où il n'y a plus que la dialyse rénale. L'insuffisance rénale favorise aussi l'insuffisance cardiaque gauche.

(3) Complications neurologiques

L'encéphalopathie hypertensive provoque des douleurs intenses, pseudo tumorales, avec un tableau d'hypertension intracrânienne par œdème cérébral et accompagné parfois de crises comitiales et de troubles de la conscience.

(4) L'hypertension maligne

Elle est constituée par l'association plus ou moins complète de ces différentes complications. Elle était fréquente avant l'utilisation des anti-hypertenseurs (avant 60-65 ans) et justifiait le terme de malin par une évolution mortelle en moins de 2 ans dans 50 à 90 % des cas.

Leur raréfaction remarquable coïncide avec la diffusion large des traitements représente un argument non négligeable en faveur de ceux ci et en même temps un argument fort en faveur d'une relation causale étroite entre l'hypertension artérielle et ces complications spécifiques (22).

(5) Les complications gravidiques

L'hypertension est une affection fréquente et parfois grave chez la femme enceinte.

Lorsqu'une femme hypertendue est enceinte, trois modalités évolutives sont possibles :

Le plus souvent il y a une absence d'aggravation (65%).

Dans 30% des cas on observe une surélévation tensionnelle appelée hypertension artérielle surajoutée.

Dans 5% des cas on a une pré-éclampsie surajoutée et rarement l'éclampsie.

Les complications pour la maman sont principalement le risque d'insuffisance rénale, le risque d'éclampsie ou d'hématome rétro placentaire (appelé aussi décollement prématuré du placenta normalement inséré) pouvant entraîner la mort (rare actuellement).

Les complications pour le fœtus sont essentiellement le risque d'hypotrophie fœtale pouvant être à l'origine d'un retard psychomoteur, de prématurité accompagnée d'un risque accru de morbidité et de mortalité néonatale ou de mort fœtale *in utero* (22).

7. Urgences hypertensives

Les urgences hypertensives sont rares et toutes leur gravité tient dans le retentissement sur les organes cibles. Une hypertension sévère (PAS>180 mmHg et PAD>110 mmHg) est une urgence s'il y a des signes de souffrance cardiaque, rénale ou cérébrale et s'il n'existe pas de signe de souffrance viscérale elle doit être prise en charge sans précipitation, dans un délai de 1 à 2 semaines.

La crise aiguë hypertensive se manifeste par une élévation rapide de la pression artérielle par comparaison aux chiffres habituels. Les signes cliniques qui accompagnent les poussées hypertensives peuvent être des signes mineurs (vertiges, acouphènes, céphalées ...) ou majeurs et urgents comme les œdèmes aigus du poumon, les accidents vasculaires cérébraux, les douleurs thoraciques aiguës par déstabilisation d'une pathologie coronarienne ou la survenue d'une dissection aortique (18).

8. Traitements de l'hypertension

La prise en charge thérapeutique d'une hypertension est basée sur deux actions différentes et complémentaires que sont les mesures hygiénodététiques et les traitements pharmacologiques.

a) Les mesures hygiénodététiques

Les références médicales opposables (RMO) préconisent d'adopter en première intention, dans les hypertensions légères à modérées, des mesures hygiénodététiques pendant 3 à 6 mois avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Les stratégies non médicamenteuses portent sur :

- l'amaigrissement en cas de surcharge pondérale.

- la réduction de consommation d'alcool à environ 25 cl de vin par jour un homme et 12.5 cl chez une femme ou chez un homme de faible poids.

- un régime alimentaire équilibré, peu salé (5 à 6 grammes par jour) riche en potassium et en calcium (laitage).

L'arrêt du tabac est prioritaire, de même que la correction d'une éventuelle dyslipidémie ou d'un diabète (18).

b) Les traitements

Il existe sept familles d'antihypertenseurs, toutes sont efficaces sur les chiffres tensionnels, mais elles sont préférentiellement indiquées dans certaines formes d'hypertension ou chez certains types de patients selon les pathologies associées.

(1) *Les diurétiques*

Les diurétiques restent, avec les bêtabloquants, le traitement de référence en première intention de l'hypertension artérielle. Ils entraînent une diminution de la surcharge hydrosodée et une réduction du volume circulant. Il existe trois classes de diurétiques aux mécanismes d'action différents.

(a) Les diurétiques thiazidiques.

Ils agissent au niveau du segment cortical de dilution du néphron. Ils sont caractérisés par leur effet hypokaliémiant, qui nécessite une surveillance biologique (kaliémie). Si nécessaire on associera une supplémentation en potassium ou une association à un diurétique hyperkaliémiant.

(b) Les diurétiques anti-aldostérone.

Ce sont des antagonistes de l'aldostérone, ils bloquent ainsi la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium. Comme le montre le tableau leurs effets secondaires sont d'une part l'hyperkaliémie et d'autre par, du fait de leur structure stéroïdienne, des troubles hormonaux (18).

(c) Les diurétiques de l'anse de Henlé

Leur action brève et rapide n'en font pas des traitements adaptés à l'hypertension. Leur indication privilégiée est l'insuffisance cardiaque.

Tableau VIII : Les diurétiques (25)

DCI	Spécialités	Dosages (mg)	Posologies quotidiennes usuelles	Effets secondaires principaux	Contre-indications majeures
Diurétiques thiazidiques et apparentés					
Bendrofluméthiazide	Naturine	5	1,25 à 2,5 mg/j	– Hypokaliémie – Hyperuricémie (risque de crise de goutte) – Hyperglycémie – Perturbation du profil lipidique	– Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) – Déconseillé en cas d'allaitement
Ciclétanine	Tenstaten	50	50 à 100 mg/j		
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25	25 à 50 mg/j		
Indapamide	Fludex	1,5 LP ; 2,5	1,5 à 2,5 mg/j		
Xipamide	Lumitens	20	10 à 20 mg/j		
Diurétiques antialdostérones					
Amiloride	Modamide	5	5 à 10 mg/j	– Hyperkaliémie – Action antiandrogène (gynécomastie et impuissance chez l'homme, aménorrhée chez la femme)	– Hyperkaliémie – Insuffisance rénale sévère – Déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement
Spironolactone	Aldactone	50 ; 75	50 à 150 mg/j		
	Spiroctan	50 ; 75			
	Flumach	50 ; 75			

(2) Les bêtabloquants

Les bêtabloquants sont largement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, avec une efficacité sur la morbidité parfaitement démontrée, seuls ou en association. Ce sont des antagonistes des récepteurs bêta d'où ils tirent leurs effets. Ils diminuent aussi la sécrétion de la rénine. Ils sont indiqués dans l'hypertension en cas d'angor, d'antécédent d'infarctus et de grossesse. Dans le tableau ci-dessous on peut noter que l'asthme et le bloc auriculo-ventriculaire sont des contre-indications majeures.

Tableau IX : Les bêtabloquants (25)

DCI	Spécialités	Dosages (mg)	Posologies quotidiennes usuelles	Effets secondaires principaux	Contre-indications majeures
Bêtabloquants					
Acébutolol	Sectral	200; 400	400 mg de préférence le matin	- Asthénie - Troubles de la conduction, bradycardie - Bronchospasme - Syndrome de Raynaud - Perturbation du bilan lipidique - Troubles de la libido - Eruptions psoriasiformes	- Bloc auriculoventriculaire, bradycardie < 50 battements/minute, insuffisance cardiaque non compensée - Asthme et bronchopneumopathie obstructive - Syndrome de Raynaud
Aténolol	Ténormine	50 ; 100	100 mg/j le matin		
Bétaxolol	Kerlone	20	20 mg/j		
Bisoprolol	Detensiel, Soprol	10	10 mg/j le matin		
Cartéolol	Mikelan	20	20 mg/j		
Céliprolol	Célectol	200	200 mg/j le matin		
Labétalol	Trandate	200	400 mg/j en 2 prises		
Métoprolol	Seloken, Lopressor	100 ; 200 LP	200 mg/j en une ou deux prises		
Nadolol	Corgard	80	80 mg/j le matin		
Oxprénolol	Trasicor	80 ; 160 LP	80 à 160 mg/j en une ou deux prises		
Pindolol	Visken	5 ; 15	15 mg/j en une ou plusieurs prises		
Propranolol	Avlocardyl	40, 160 LP	160 mg/j en une ou deux prises		
	Hémipralon	160 LP			
Tertatolol	Artex	5	5 mg/j le matin		
Timolol	Timacor	10	10 mg/j		

(3) Inhibiteurs calciques

Ils agissent au niveau cellulaire en bloquant les canaux calciques lents, empêchant ainsi l'entrée de calcium dans la cellule et la contraction musculaire au niveau des cellules lisses des artères et du myocarde. Ils sont indiqués dans l'hypertension et dans l'angor. Comme on peut le voir sur le tableau il peut se produire des œdèmes des membres inférieurs, des flushs qui sont dus à une vasodilatation périphérique.

Tableau X: Les inhibiteurs calciques (25)

DCI	Spécialités	Dosages (mg)	Posologies quotidiennes usuelles	Effets secondaires principaux	Contre-indications majeures
Inhibiteurs calciques					
Amlodipine	Amlor	5	5 mg/jour	– Œdème des membres inférieurs – Flushs, bouffées de chaleur – Céphalées – Diarrhée et gingivites sous nifédipine	– Grossesse et allaitement – Pour le vérapamil et le diltiazem : dysfonction sinusale, bloc de conduction, insuffisance cardiaque décompensée
Diltiazem	Mono-Tildiem Dilrène	200 LP ; 300 LP 300 LP	200 à 300 mg/jour		
Félodipine	Flodil LP	5	5 à 10 mg/j		
Isradipine	Icaz	2,5 LP; 5	5 mg/jour		
Lacidipine	Caldine	2; 4	4 mg/j		
Lercanidipine	Zanidip, Lercan	10	10 mg/j		
Nicardipine	Loxen	20; 50 LP	60 à 100 mg/jour		
Nifédipine	Adalate	20 LP	40 mg/jour en deux prises 30 mg jour		
	Chronadalate	30			
Nitrendipine	Baypress, Nidrel	10; 20	20 mg/j		
Vérapamil	Isoptine	120 ; 240 LP	240 à 360 mg/j		

(4) Les inhibiteurs de l'enzymes de conversion (IEC)

Les IEC bloquent l'activité du système rénine-angiotensine en inhibant l'enzyme de conversion. Ils sont indiqués dans l'hypertension et l'insuffisance cardiaque et sont particulièrement intéressant chez le diabétique hypertendu du fait

de leur activité néphroprotectrice. Comme on le voit dans le tableau XI, ils augurent des effets secondaires de types toux sèche ou hypotension orthostatique.

Tableau XI : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (25)

DCI	Spécialités	Dosages (mg)	Posologies quotidiennes usuelles	Effets secondaires principaux	Contre-indications majeures
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion					
Bénazépril	Cibacène, Briem	5 ; 10	10 mg/j	– Hypotension orthostatique – Toux rebelle – Elévation de la créatininémie et hyperkaliémie en cas de déplétion sodée	– Grossesse et allaitement – Sténose bilatérale des artères rénales
Captopril	Lopril, Captolane	25 ; 50	50 mg/j en 2 prises		
Cilazapril	Justor	0,5 ; 1 ; 2,5	2,5 mg/j		
Enalapril	Renitec	5 ; 20	20 mg/j		
Fosinopril	Fozitec	10 ; 20	10 mg/j		
Imidapril	Tanatril	5 ; 10	10 mg/j		
Lisinopril	Prinivil, Zestril	5 ; 20	20 mg/j		
Moexipril	Moex	7,5 ; 15	7,5 mg/j		
Périndopril	Coversyl	2 ; 4	4 mg/j le matin		
Quinapril	Acuitel, Korec	5 ; 20	20 mg/j		
Ramipril	Triatec	1,25 ; 2,5 ; 5	2,5 mg/j le matin		
Trandolapril	Gopten, Odrik	0,5 ; 2	2 mg/j		

(5) Les autres anti-hypertenseurs.

Il y a les antagonistes de l'angiotensine II (les sartans) qui à la différence des IEC bloquent spécifiquement l'action de l'angiotensine II en agissant sur ses récepteurs et donc diminuent la tension sans provoquer de toux car ils sont sans action sur la bradykinine.

L'utilisation des anti-hypertenseurs d'action centrale est bien moindre à l'heure actuelle en raison d'une efficacité sur les chiffres tensionnels moins importante et d'une moins bonne maniabilité due aux effets secondaires (voir le tableau ci-dessous).

Il existe aussi les anti-hypertenseurs vasodilatateurs qui agissent sur les récepteur alpha adrénergique post synaptique entraînant une baisse des résistances périphériques. Ils doivent être administrés à dose très progressive pour éviter des hypotensions très sévères.

Le tableau XII représente l'ensemble de ces classes moins utilisées.

Tableau XII : Autres anti-hypertenseurs (25)

DCI	Spécialités	Dosages (mg)	Posologies quotidiennes usuelles	Effets secondaires principaux	Contre-indications majeures
Antagonistes de l'angiotensine II (sartans)					
Candésartan	Atacand, Kenzen	4 ; 8 ; 16	8 mg/j	Identiques à ceux des IEC à l'exception de la toux	Identiques aux IEC
Eprosartan	Teveten	300	600 mg/j en 2 prises		
Irbésartan	Aprovel	75 ; 150 ; 300	150 mg/j		
Losartan	Cozaar	50	50 mg/j		
Telmisartan	Micardis, Pritor	40 ; 80	40 mg/j		
Valsartan	Tareg, Nisis	40 ; 80	80 mg/j		
Antihypertenseurs centraux					
Clonidine	Catapressan	0,15	0,15 à 0,60 mg/j	- Somnolence - Sécheresse de la bouche - Hypotension orthostatique - Effet rebond à l'arrêt du traitement (poussées hypertensives, tremblements, tachycardie)	- Insuffisance rénale sévère - Etats dépressifs graves - Méthylidopa : insuffisance hépatique, anémie hémolytique
Guanfacine	Estulic	2	2 mg/j le soir		
Méthylidopa	Aldomet	250 ; 500	750 mg/j		
Moxonidine	Physiotens	0,2 ; 0,4	0,2 mg à 0,4 mg/j		
Rilménidine	Hyperium	1	1 mg/jour		
Antihypertenseurs vasodilatateurs					
Prazosine	Minipress Alpress	1 ; 5 2,5 LP ; 5 LP	3 à 7,5 mg/jour	Risque d'hypotension orthostatique sévère	
Urapidil	Eupressyl, Médiatensyl	30 ; 60	120 mg/jour		

Liste non exhaustive.

(Liste non exhaustive.)

La guanfacine a été retirée du marché.

PARTIE II : ROLE DU SODIUM

II. Le sodium

Dans cette deuxième partie après un bref rappel historique et chimique sur le sel nous allons étudier son rôle biologique et son métabolisme.

A. Rappels sur le sel

Dans cette deuxième partie nous allons commencer par faire un rappel historique sur le sel dans notre région et nous l'étudierons d'un point de vue chimique.

1. Historique

Depuis toujours l'approvisionnement en sel a posé pour l'homme des problèmes d'autant plus grave que les lieux de production étaient plus rares. C'est ce qui obligea des populations pourtant très primitives à renoncer à une économie fermée pour entrer dans un système d'échange avec l'extérieur. A son rôle d'indispensable condiment s'ajoute même une sorte de valeur mystique. De plus, jusqu'au XIX^{ème} siècle, le sel était le seul conservateur des aliments.

La découverte des techniques de production a coïncidé à peu près avec le retrait des eaux sur les golfes mourants. L'homme profitant de cette circonstance comme exemple apprend à domestiquer les mouvements des marées pour y trouver de nouvelles ressources dans un nouveau métier, le paludier dans la presqu'île appelé parfois sauniers dans la baie de Bretagne.

Le sel autrefois a fait une partie des richesses de la région, il en est tout autrement aujourd'hui de part la concurrence et les niveaux de productivité qu'il existe chez les autres producteurs internationaux ou même dans le sud de la France et aussi par les producteurs de sel gemme dans l'est (carrières). Le principe général de production est globalement le même et une même série d'opération est nécessaire dans le processus.

L'eau de mer emprunte généralement des canaux : c'est la prise d'eau de mer, suit une décantation et une circulation de l'eau dans les bassins puis une concentration de l'eau tout en parcourant des surfaces appropriées (10 à 40cm de profondeur), puis vient la récolte du sel, le transport, et le stockage. L'eau entrante

est stockée dans des bassins de stockage où elle ne subit qu'un léger échauffement car le volume important de cette réserve en limite l'évaporation.

De la réserve, le saunier dirige l'eau dans le circuit complexe, d'abord à travers les canaux puis les pièces amettantes où un système de chicanes favorise la concentration. Le but de cette opération est de pousser l'évaporation au maximum pour faire entrer l'eau dans les cristallisoirs (ou œillets) à l'état de saumure, chargée de 280 g de sel par litre. Entre son départ de la réserve et les surfaces de récolte, l'eau circule environ cinq jours alors qu'un séjour de vingt quatre heures dans les œillets suffit à la formation du sel. Cette phase préparative est la plus importante et conditionne la récolte.

La quantité récoltée quotidiennement varie selon la surface traitée mais aussi les conditions saisonnières tel que le vent et le soleil qui sont bénéfiques alors que la pluie évidemment ne l'est pas.

Dans cette pratique la maîtrise de l'arrivée d'eau est primordiale et son besoin varie selon l'ensoleillement, la pluie...

Cette arrivée d'eau va différencier ce qu'on appelle les marais salants de Guérande, qui datent du VII^e ou IX^e siècle, des salines du midi.

En effet, l'atlantique ayant des forts coefficients de marée l'apport d'eau se fait aisément alors que dans le sud-est les producteurs sont obligés de pomper l'eau qui après circulera par gravité dans les canaux comme sur la côte ouest (26,27,28).

Les grandes différences entre le sud et l'ouest sont résumées dans ce tableau :

**Tableau XIII: Dissemblances des marais salants de l'ouest et du midi
(28)**

	Midi	Ouest
Alimentation en eau	continue ; par pompage	discontinue ; énergie des marées
Surface de concentration	plusieurs centaines d'hectares	quelques hectares
Cristalliseur	dix hectares ou plus	moins de 100 m ²
Eaux-mères	rejetées au-dessus de 30° Bé	conservées dans les cristalliseurs
Récolte : périodicité	une fois par an	quotidienne, tous les 2 jours ou tous les 3 jours
Moyen	récolteur automoteur : 1000 tonnes/heure	manuelle : 3 à 4 tonnes par jour « en moyenne »
Transport	mécanisé	manuel en cours de saison ; mécanisé pour l'écoulement du produit (mais chargement des remorques à la pelle)
Rendement	1000 tonnes/ha	25 tonnes/ha
Variation de production annuelle (base 100 au XIXe siècle)	de 61 à 132	de 24 à 169 (a)
Type de produit	Les taux de pureté (0,7 % de sels autre que Na Cl avant lavage dans le Midi ; au moins 2 % dans les sels de l'Ouest) n'est pas ce qui importe le plus ici. Il faut par contre retenir que les produits sont différents (sel gris dans l'Ouest, blanc dans le Midi).	

Le sel du sud est dit blanc alors que celui de Guérande est dit gris par la couleur qu'il acquiert dans la vase. Le sel breton est aussi beaucoup plus riche en autres minéraux comme l'iode ou le magnésium.

Le sel produit est de deux types, comme nous l'avons vu le sel gris récolté au fond de l'œillet et une quantité infime d'un sel très léger récolté sur la surface de l'eau, la fleur de sel.

Lorsqu'il fait très beau et que les vents soufflent à l'est, la fleur de sel se forme en surface des salines et flotte sur les œilletons. Autrefois, elle était réservée à la maîtresse de maison. A l'heure actuelle, certains sauniers la font tomber au fond pour aider à la cristallisation ; d'autres l'utilisent toujours comme autrefois.

2. Chimie

Le chlorure de sodium encore appelé couramment le sel se présente comme un composé ionique composé d'un cation de sodium et d'un anion chlorure. La masse atomique du sodium est 22,99 et celle du chlore est 35,45 donc la masse molaire du sel est 58,44. Le chlore est un halogène et le sodium est un métal alcalin.

Le chlorure de sodium est constitué d'ions de charge opposée ayant des rayons différents et ces deux espèces doivent s'empiler dans une même structure.

Globalement, le cristal ionique formé est neutre et stable, des milliards de mailles élémentaires sont empilées pour créer la structure d'un cristal réel.

Le cristal doit sa cohésion à l'attraction électrostatique entre les ions de charge opposée. La structure cristalline dépend le plus souvent de la manière dont les cations et les anions peuvent être empilés pour former le réseau. Par conséquent, la différence de taille entre le cation et l'anion joue un rôle prédominant.

Etant donné que les interactions électrostatiques sont relativement fortes, les solides ioniques ont en général des points de fusion élevés. Le point de fusion du chlorure de sodium est 800 °C (29,30,31).

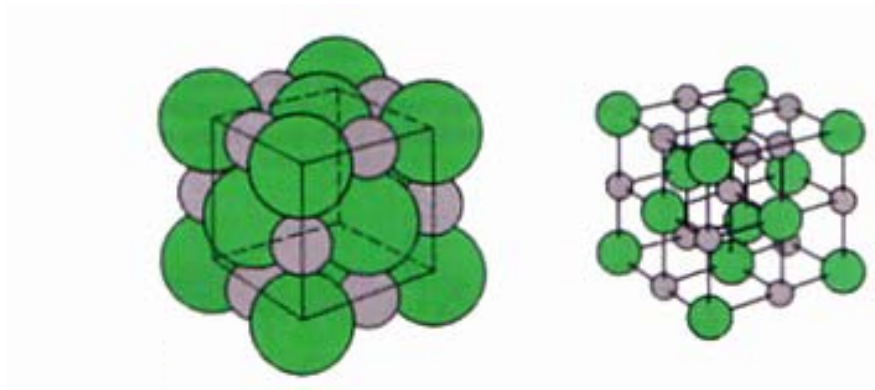


Figure 9: Représentation des mailles élémentaires du chlorure de sodium (29)

On peut constater que chaque ion sodium, dans le chlorure de sodium, est entouré par un arrangement octaédrique d'ions chlorure.

B. Rôle du Sodium dans l'organisme

1. Introduction

Nos liquides corporels sont essentiellement des solutions aqueuses contenant de l'eau et des solutés dissociés ou non. Ces solutions sont présentes dans des compartiments de dimensions variables et entourés de membranes lipidiques. L'eau est le solvant dans tous les liquides corporels. Cette substance est de loin la plus abondante dans notre organisme.

Les solutés sont souvent dissous dans les liquides en étant dissociés en ions chargés électriquement qu'on appelle électrolytes. Les cations comprennent le potassium, le calcium, le magnésium, les protons hydrogène (responsables du pH) et

bien entendu le sodium. Les anions sont les chlorures, les bicarbonates, les phosphates, les sulfates, les protéines et les anions organiques. Il y a aussi quelques composés non ioniques et électriquement neutre tel que l'urée ou le glucose. Une des principales règles de chacun des liquides est la neutralité électrique.

Le volume et la composition de ces liquides (surtout le liquide intracellulaire) doivent rester stables pour l'équilibre physiologique et les différents liquides sont en étroite relation par des systèmes d'échanges (32,33,34).

2. Répartition du sodium dans l'organisme

Le sodium comme nous venons de le voir est présent dans les liquides corporels mais ce n'est pas les seuls endroits où on le retrouve. Une partie du sodium est utilisable ou mobilisable lors de changements d'ordres physiopathologiques c'est le sodium échangeable présent dans les liquides corporels qui est à différencier du sodium non échangeable présent dans les os (32,33,34).

a) Les compartiments liquidiens corporels

L'eau corporelle totale représente environ 60% du poids d'un adulte normal soit 42 litres chez un adulte de 70 kg. Les liquides corporels et les électrolytes qu'ils contiennent sont distribués dans divers compartiments entourés de membranes. Tout d'abord la membrane cellulaire ou plasmique divise l'eau corporelle totale en deux principaux compartiments contenant les liquides intracellulaires et extracellulaires. En fait, le liquide extracellulaire est composé de deux compartiments qui sont le volume plasmatique et le liquide interstitiel. Donc les compartiments liquidiens corporels sont divisés en trois (35).

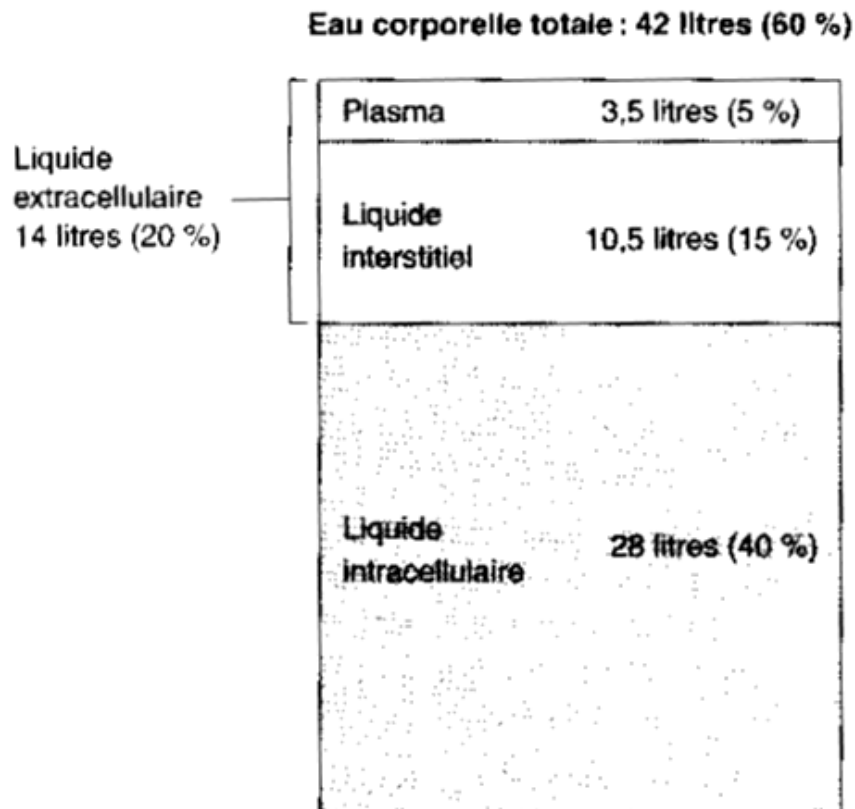


Figure 10 : Compartiments liquidiens de l'organismes d'un adulte pesant 70 kg (34)

(1) Le liquide intracellulaire

Ce compartiment contient les deux tiers de l'eau corporelle totale ce qui correspond à 28 litres chez un adulte de 70 kg. Comme l'indique son nom il représente le volume liquidien à l'intérieur de chaque cellule. Dans ce compartiment le contenu électrolytique varie d'un type de cellule à un autre mais l'ion majoritaire est le potassium ; le sodium est présent en beaucoup plus petite quantité (32,33,34):

Tableau XIV : Concentrations électrolytiques intracellulaire (34)

Cations		Anions	
Potassium	150	Phosphate	130
Magnésium	34	Protéines	54
Sodium	12	Bicarbonate	12
Calcium	4	Chlore	4
Total	<u>200</u>	Total	<u>200</u>
Les valeurs approximatives sont en mEq/L.			

La concentration des électrolytes est exprimée en mEq/L.

(2) le liquide extracellulaire

Le compartiment extracellulaire contient le tiers de l'eau corporelle totale à savoir 14 litres. Il se divise en deux compartiments : le liquide interstitiel et le liquide plasmatique. Ces deux compartiments sont séparés par la membrane de la paroi capillaire. La composition ionique de ces liquides est presque identique puisque tous les électrolytes diffusent librement à travers la paroi capillaire.

Les petites différences de concentration s'expliquent par la présence de macromolécules protéiques qui ne passent pas la paroi et reste dans le plasma chargées négativement. Pour palier à cette différence d'électronégativité certains ions diffusent dans l'autre compartiment pour obtenir l'électroneutralité selon l'équilibre de Gibbs-Donnan. Les concentrations extracellulaires sont résumées sur la figure 11 (29,30).

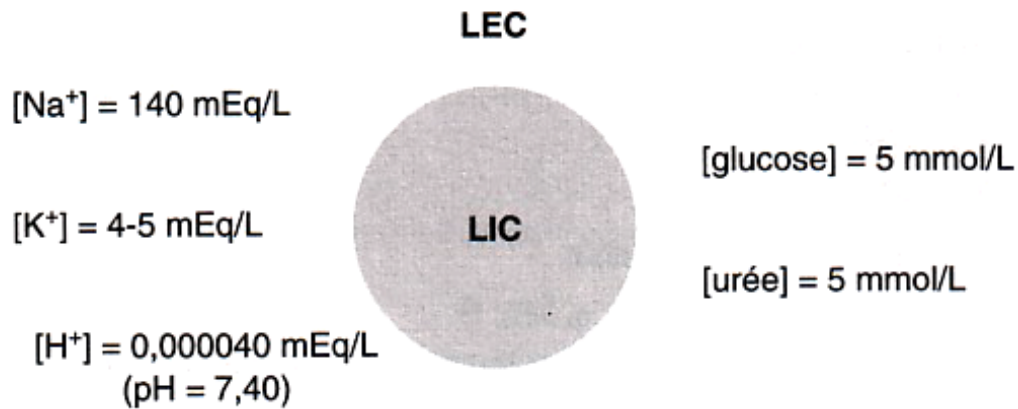


Figure 11 : Concentrations électrolytiques du liquide extracellulaire (34)

LEC : liquide extra-cellulaire
LIC : liquide intra-cellulaire

(a) Le liquide interstitiel

Ce liquide interstitiel représente les trois quarts du liquide extracellulaire ou 10,5 litres. Sa composition est donc très semblable au plasma (33).

(b) Le plasma

C'est le seul liquide facilement accessible puisqu'on détermine sa composition par simple prélèvement de sang veineux. Dans le plasma et le liquide interstitiel, le sodium est le principal cation (contrairement au milieu intracellulaire) et les chlorures et les bicarbonates sont les anions qui prédominent, bien entendu le total des charges positives et négatives encore une fois doit être neutre (figure 12, tableau XV).

Quand la concentration de sodium dans le plasma tombe sous la valeur de 100 mEq ou dépasse 170 mEq /L, qui représentent les normes physiologiques, on considère alors l'individu en hyponatrémie ou en hypernatrémie. L'hyponatrémie est le signe d'une hyperhydratation extracellulaire qui va être compensée par un transfert d'eau vers l'intérieur de la cellule et à l'inverse l'hypernatrémie est le signe d'une déshydratation extracellulaire qui va être compensée par une fuite d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire pour diluer le plasma (32).

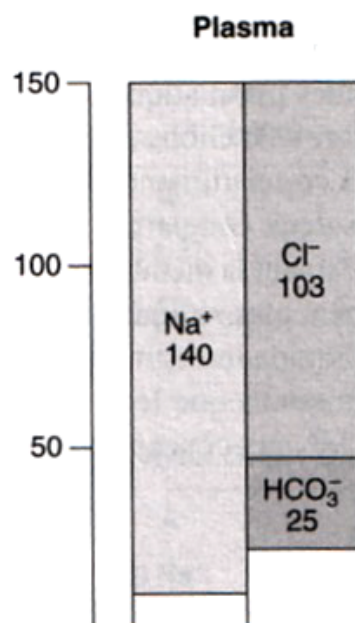


Figure 12 : Composition électrolytique du plasma (34)

Tableau XV : Concentrations électrolytiques du plasma en meq/L (34)

Cations		Anions	
Sodium	140	Chlore	103
Potassium	4	Bicarbonate	25
Calcium	5	Protéines	15
Magnésium	2	Anions organiques	5
		Phosphate	2
		Sulfate	1
Total	151	Total	151

b) Le tissu osseux

Le tissu osseux contient 43% du sodium total, c'est à dire environ 25 mmol/kg. La fraction échangeable n'est que de 8 mmol/kg alors que la fraction non échangeable est de 17 mmol/kg. Le sodium est adsorbé à la surface des cristaux d'hydroxyapatite (6).

c) Le tissu conjonctif et le cartilage

Ils contiennent à eux deux environ 7 mmol/kg (6).

d) Résumé

Le schéma ci dessous résume la répartition du sodium extracellulaire et intracellulaire par rapport à son lieu de stockage et son éventuelle disponibilité à être échangé (6).

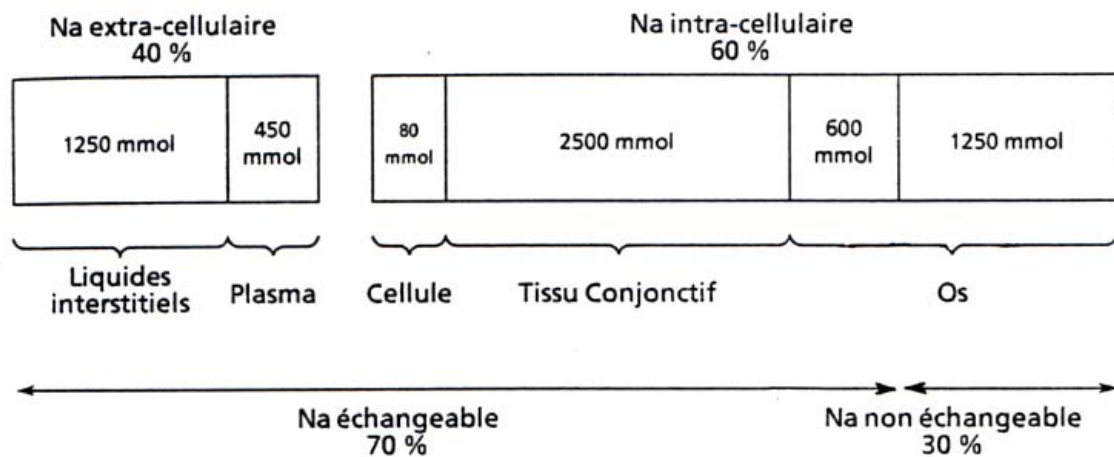


Figure 13 : Répartition du sodium dans l'organisme (6)

3. Rôles et mouvements du sodium dans l'organisme

a) Introduction

Toute interaction de la cellule avec son environnement se fait à travers la membrane biologique. Celle-ci contrôlent l'accès des nutriments à la cellule et le rejet des déchets cellulaires dans le milieu extérieur. En outre, la membrane assure la compartimentation de métabolites particuliers à l'intérieur des organites. La vitesse de transport des métabolites à travers les membranes biologiques influence la vitesse des processus métaboliques de beaucoup de cellules, ainsi la mucoviscidose est un exemple de maladie dont la base du processus est le dérèglement d'échanges, ici des canaux chlorures.

La possibilité de diffusion d'une molécule dans un milieu dépend avant tout de sa solubilité dans le solvant ou la substance fluide qui constitue ce milieu. Qu'il s'agisse du milieu extracellulaire ou intracellulaire, c'est l'eau qui est le solvant universel des êtres vivants. Le sodium que nous étudions ici fait évidemment parti de ces substances qui subissent des transports entre les différents milieux. Ces transports sont régis par des lois physiques comme la taille, la solubilité, les concentrations, la lipophilie, l'électroactivité.

La perméabilité des membranes biologiques est très sélective. Le flux des molécules et des ions entre une cellule et son environnement est contrôlé de façon précise par des systèmes de transport spécifiques. Ces systèmes ont plusieurs rôles importants :

- Ils régulent le volume de la cellule, maintiennent le pH et la composition ionique intracellulaire, afin de créer un milieu favorable à l'activité enzymatique.

Le sodium, dans ce cadre, joue un rôle dans la pression osmotique car chaque transfert d'ion sodium est accompagné d'un mouvement d'eau modifiant ainsi le volume cellulaire. La fluctuation de la concentration de sodium entraîne des variations d'activité enzymatique.

- Ils extraient et concentrent les substances énergétiques ou structurales présentes dans le milieu extérieur et éliminent les substances toxiques.

- Ils créent les gradients électrochimiques indispensables à l'excitabilité des nerfs et des muscles (35,36,37).

b) La diffusion passive

Les cellules ont une membrane qui est constituée d'une bicouche phospholipidique où se mêlent des protéines membranaires.

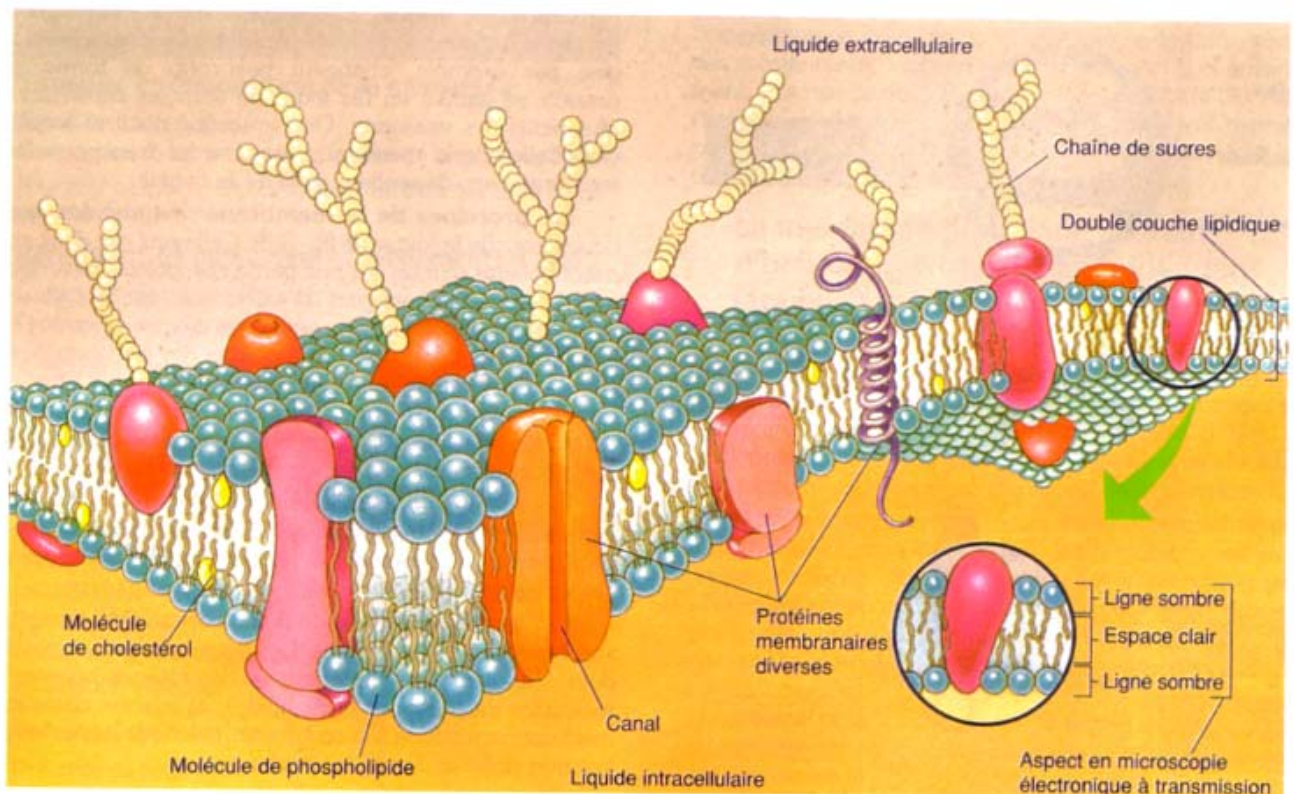


Figure 14 : Structure de la membrane plasmique (32)

Les chaînes hydrocarbonées hydrophobes de la bicouche lipidique forment une phase de démarcation séparant les deux compartiments. Ce mince film d'hydrocarbures sert de barrière à perméabilité sélective, laissant diffuser les molécules hydrophobes au travers de la bicouche mais dressant une barrière presque absolue aux molécules hydrophiles.

La diffusion passive appelée aussi diffusion simple est définie comme la diffusion spontanée, non médiée, à travers la bicouche lipidique. Le sens de la diffusion résultante, au travers de cette bicouche, dépend des concentrations à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. La différence des concentrations d'une substance d'un côté à l'autre de la bicouche est le gradient de concentration.

La diffusion spontanée a lieu du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré, jusqu'à ce que la concentration soit à peu près la même de part et d'autre de la membrane: c'est l'équilibre (37).

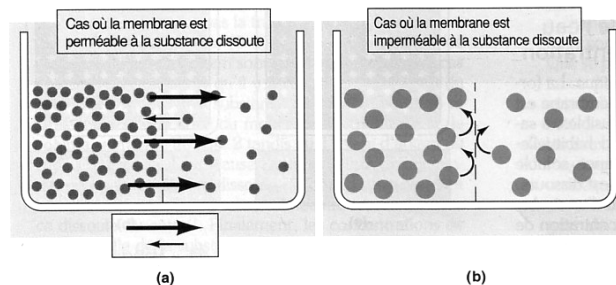


Figure 15 : Diffusion à travers la membrane (37)

La figure 15a représente le cas où la membrane est perméable à la substance dissoute. La substance dissoute passe du milieu où elle est la plus concentrée vers le milieu où elle est la moins concentrée jusqu'à un équilibre.

La figure 15b représente le cas où la membrane est imperméable à la substance dissoute. Dans ce cas, la substance dissoute ne peut traverser la membrane.

La diffusion passive est régit par la première loi de Fick. La première loi de Fick est l'expression mathématique du transfert d'une substance visant à établir l'homogénéité de concentration entre deux milieux inégalement chargés en cette substance (vitesse de diffusion).

$$\text{FLUX} = J = -D \frac{dC}{dx} = \frac{dQ}{S dt} = (D \Delta C)/h$$

$$\text{FLUX} = J = \frac{KDC_s}{l}$$

avec :

J , flux de principe actif par unité de surface et de temps (en mole/cm²/s ou en g/cm²/s)

D , coefficient de diffusion du principe actif au sein du milieu. D représente la capacité de la substance à diffuser dans le milieu, ainsi que la résistance du milieu environnant (en cm²/s)

C , concentration en principe actif (en mole/ml ou g/ml)

X , distance de diffusion (en cm)

Q , la quantité diffusante (en g)

dC/dx correspond au gradient de concentration

l , épaisseur de la membrane (en cm)

ΔC , différence de concentration à travers la membrane

K , coefficient de partage.

Le signe négatif indique que le flux J s'exerce en sens opposé par rapport au gradient de concentration.

Cette diffusion des molécules au travers de la bicouche est définie par un coefficient de perméabilité P . Le flux d'une substance S à travers une bicouche lipidique est égal au produit du coefficient de perméabilité par le gradient de concentration :

$$\text{FLUX} = P \Delta C = P ([S]_{\text{ext}} - [S]_{\text{int}})$$

$P=KD/h$ est le coefficient de perméabilité de la substance au niveau de la membrane exprimé en cm/s.

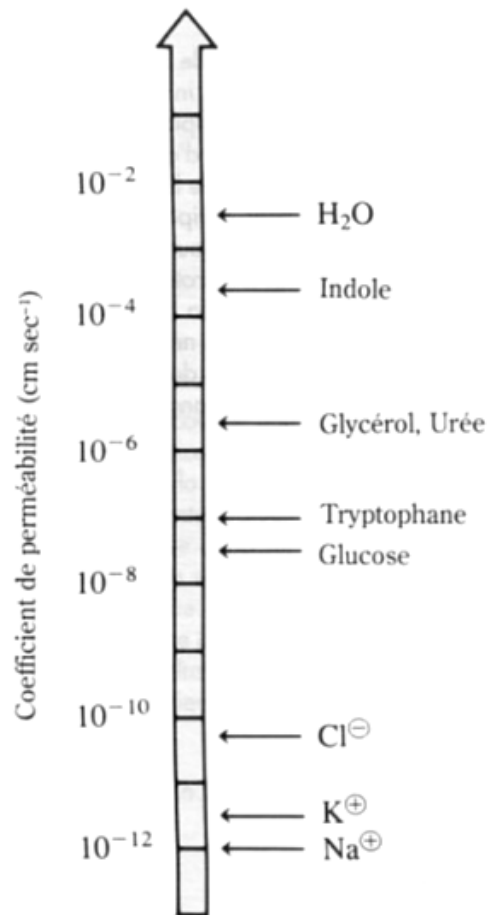


Figure 16: Perméabilité de la membrane aux molécules et aux ions (36)

La vitesse initiale (V) à laquelle un soluté (S) diffuse à travers une bicouche lipidique est directement proportionnelle au gradient de concentration d'un côté à l'autre de la membrane et inversement proportionnelle à l'épaisseur (l) de celle-ci (36,38).

$$V = \frac{D([S]_{ext} - [S]_{int})}{l}$$

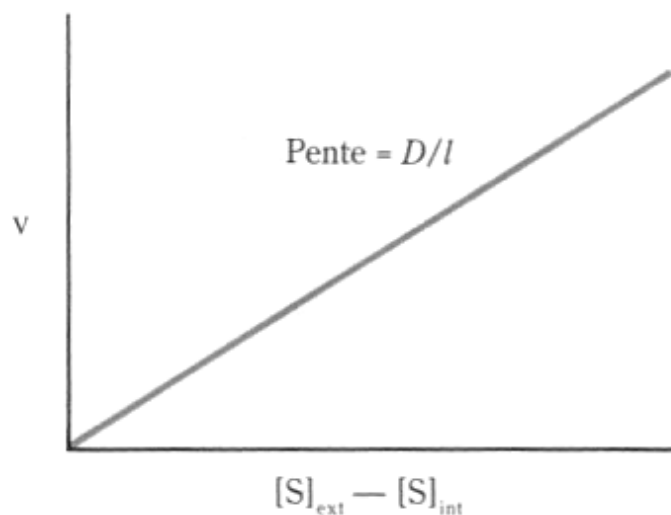


Figure 17 : Vitesse initiale de diffusion en fonction du gradient de diffusion (36)

La vitesse initiale de diffusion est une fonction linéaire du gradient de concentration dont la pente est le rapport du coefficient de diffusion (D) sur l'épaisseur. La plupart des petites molécules peuvent s'équilibrer par diffusion de chaque côté des bicouches lipidiques. Les molécules hydrophobes traversent assez rapidement, les petites molécules polaires sans charge, comme l'eau, l'éthanol diffusent aussi assez vite. Les molécules neutres de plus grande taille tel que le glucose diffusent assez lentement si bien que la cellule nécessite d'autres moyens que la diffusion passive pour se fournir en glucose.

Les ions comme le potassium ou le sodium diffusent très lentement à travers la bicouche phospholipidique et c'est par leur charge électrique que leur diffusion se produit. La cellule a un potentiel de membrane caractérisé par un léger excès de charges positives à l'extérieur et un léger excès de charges négatives à l'intérieur. Les ions principalement responsables du potentiel de membrane sont le sodium, le potassium, et les anions organiques (protéines) (34,36).

Comme on peut le voir sur la figure 18, les ions sodium sont en plus grande concentration dans le milieu extracellulaire donc leur gradient chimique tend à les faire pénétrer dans la cellule. Si les ions sodium suivaient leur gradient chimique ils entraîneraient par leur charge positive une modification de l'équilibre électrique, théoriquement il rendrait le milieu intracellulaire positif et donc le milieu extracellulaire négatif. Les ions sodium entrés auraient alors tendance à être attirés vers le négatif

qui se trouverait alors à l'extérieur, c'est le potentiel électrique. En fait il se crée un état d'équilibre entre le gradient chimique et le gradient électrique (37).

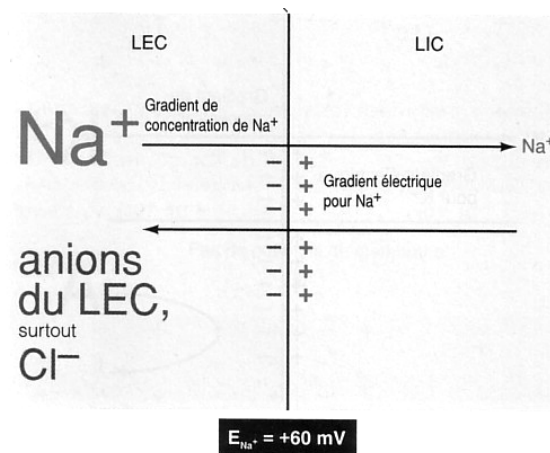


Figure 18 : Potentiel d'équilibre du Sodium (37)

LIC : liquide intracellulaire
LEC : liquide extracellulaire

Ce même phénomène se produit pour le potassium qui lui à l'inverse est en plus grande concentration dans le milieu intracellulaire.

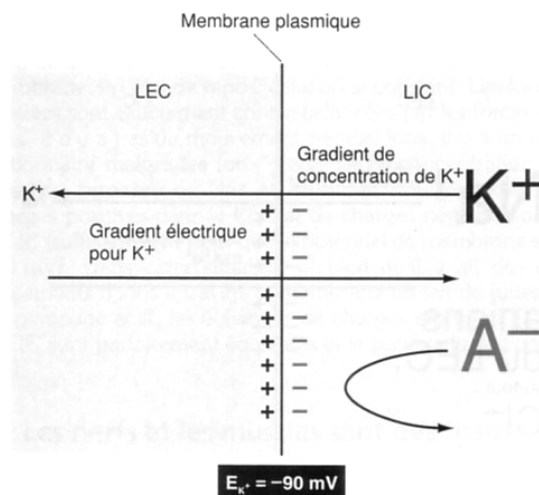


Figure 19 : Potentiel d'équilibre du potassium (37)

A^- : anions organiques

Il en résulte (figure 20) grâce aux deux gradients électrochimiques du sodium et du potassium un état d'équilibre donnant le potentiel membranaire physiologique ou potentiel de repos de la membrane -70mV . En effet la perméabilité des ions potassium à travers la membrane étant bien supérieure à celle des ions sodium, le potentiel de repos de la membrane est négatif.

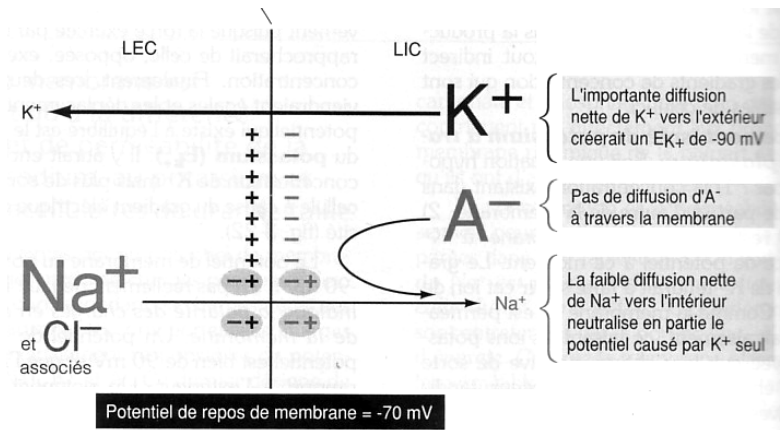


Figure 20: Effet des mouvements simultanés du potassium et du sodium dans l'établissement du potentiel de membrane de repos (37)

Le transfert des ions lors de cette diffusion passive se fait à travers des canaux. Les canaux ioniques sont des protéines transmembranaires capables de transporter plus d'un million d'ions par seconde. Cette vitesse de transport ionique élevée est essentielle pour les événements de signalisation rapide, tel que la production de potentiels d'action responsables de la transmission des signaux dans le système nerveux. Les canaux peuvent exister dans différents états conformationnels, certains « ouverts » et capables de transporter des ions, d'autres « fermés » ou « inactivés » qui en sont incapables (37,39).

Lors de cette transmission nerveuse deux types de canaux sodium sont mis en jeu, le récepteur à l'acétylcholine qui est contrôlé par le neurotransmetteur et le canal sodium voltage dépendant. Ce dernier assure la propagation du potentiel d'action le long des fibres nerveuse jusqu'à la synapse et le récepteur à l'acétylcholine assure la transmission du signal dans la zone post synaptique (33).

(1) Canal à perméabilité sodique : exemple du récepteur à l'acétylcholine ou récepteur nicotinique

Comme on peut le voir sur la figure 21 l'influx nerveux arrive par un axone jusqu'aux terminaisons nerveuses présynaptiques libérant des vésicules de son neurotransmetteur l'acétylcholine.

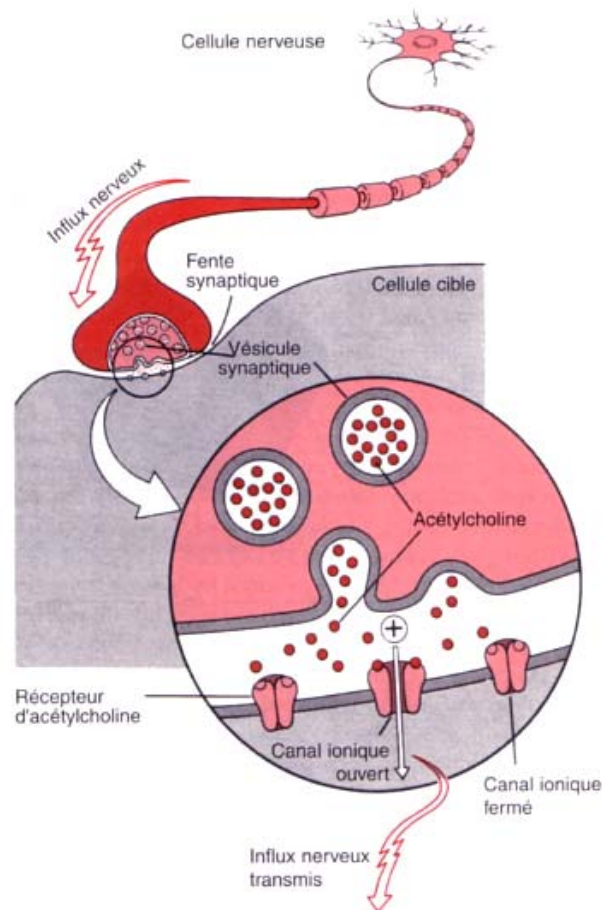


Figure 21 : Représentation de la libération d'acétylcholine à partir d'une terminaison nerveuse (40)

L'acétylcholine va être libérée dans l'espace synaptique et va se fixer sur ses récepteurs. Ce récepteur à l'acétylcholine est une glycoprotéine oligomérique de grande taille composée de cinq sous unités.

Comme on le voit sur la figure 21 deux molécules d'acétylcholine se fixent sur les récepteurs d'acétylcholine et provoquent un changement de conformation spatiale du canal qui passe du mode fermé au mode ouvert. Les ions et en particulier le sodium peuvent alors pénétrer dans la cellule postsynaptique et créer un potentiel postsynaptique excitateur grâce à leur charge positive. Certains axones présynaptiques sont excitateurs par une entrée de sodium mais d'autres sont inhibiteurs par une entrée de chlorure. La sommation de l'ensemble des potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs vont alors former le potentiel postsynaptique final qui sera ou non supérieur au seuil d'un potentiel d'action qui pourra ainsi permettre la transmission de l'influx nerveux (33,37,40).

(2) Les canaux sodium voltage dépendant

Comme nous venons de l'expliquer précédemment, le récepteur à l'acétylcholine s'ouvre en réponse à une soudaine augmentation de la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique. Ce processus permet aux ions sodium de traverser le canal, le potentiel membranaire dans la région proche des hautes concentrations de récepteur voit donc la valeur de son potentiel de repos, proche du potentiel d'équilibre du potassium (-90mV) se modifier en une valeur plus proche de celle du potentiel d'équilibre du sodium ($+60\text{mV}$).

Cette dépolarisation locale de la membrane produit brusquement l'ouverture des canaux voltage dépendant ce qui donne naissance à un potentiel d'action par entrée de sodium. Comme l'illustre la figure 22, le potentiel d'action se propage de proche en proche le long de la fibre nerveuse puisqu'à chaque nouvelle ouverture d'un canal dû au potentiel d'action en amont, cette ouverture recrée le potentiel d'action qui ouvrira le canal sodium voltage dépendant en aval le plus proche. Pour que cette propagation soit unilatérale, le potentiel de la région initialement active reprend sa valeur de repos par suite de l'entrée de potassium (37,39).

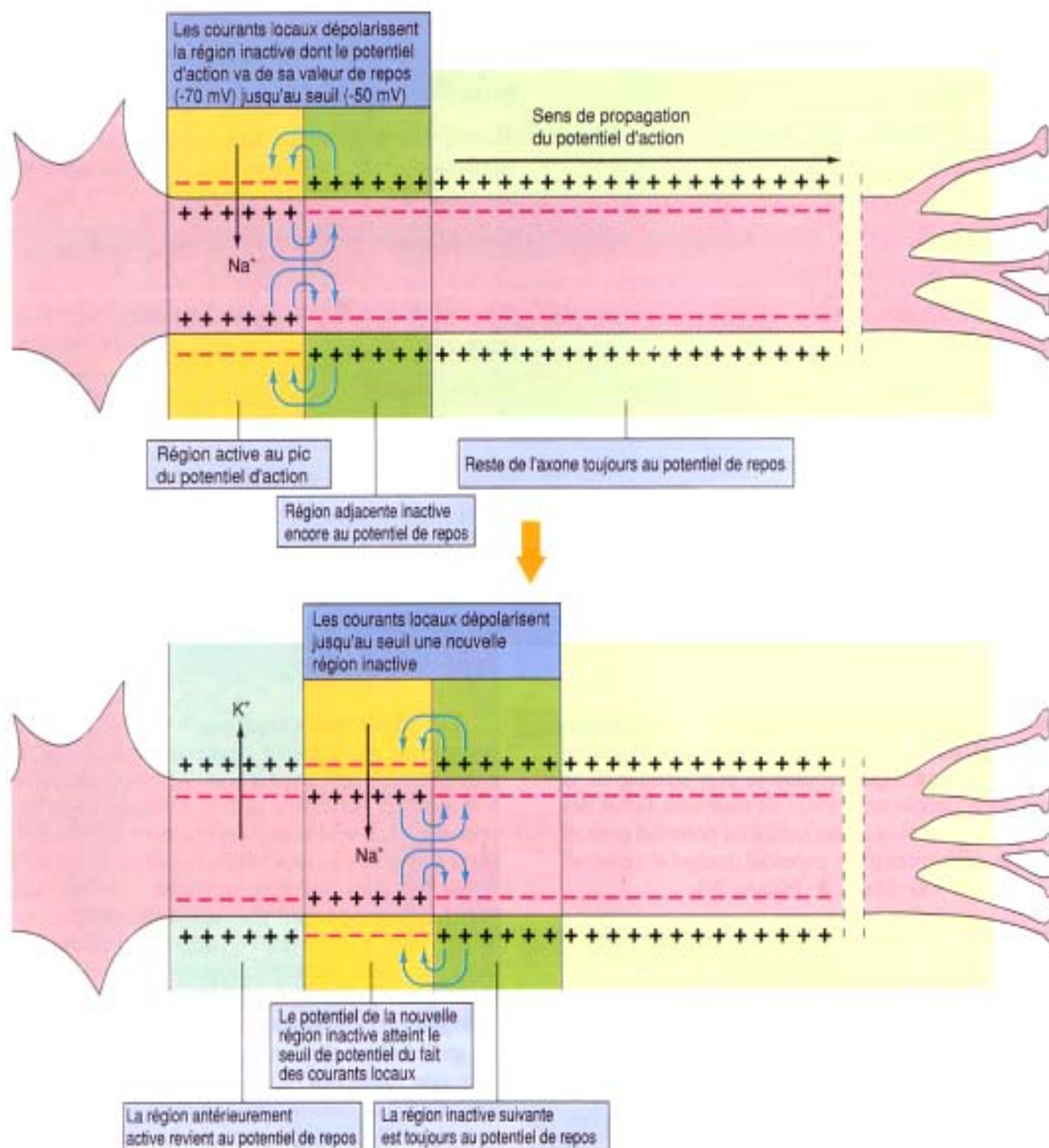


Figure 22 : Propagation de l'influx nerveux ou potentiel d'action (36)

c) La diffusion facilitée

La diffusion facilitée, ou diffusion médiée par des transporteurs, est un autre moyen par lequel des molécules sont transportées à travers la membrane. La diffusion facilitée d'un électrolyte est entraînée, comme la diffusion passive, par le gradient électrochimique. La diffusion facilitée est médiée par des protéines membranaires intrinsèques qui véhiculent les molécules d'une face à l'autre de la bicouche phospholipidique. Chacun des transporteurs est spécifique d'une substance ou d'une famille de composés. Certains transporteurs chargent des molécules de deux types différents. Ils sont soit véhiculés dans le même sens c'est un co-transport ou symport (a), ou ils sont véhiculés dans un sens contraire, il s'agit alors d'un contre-transport ou antiport (b)(36).

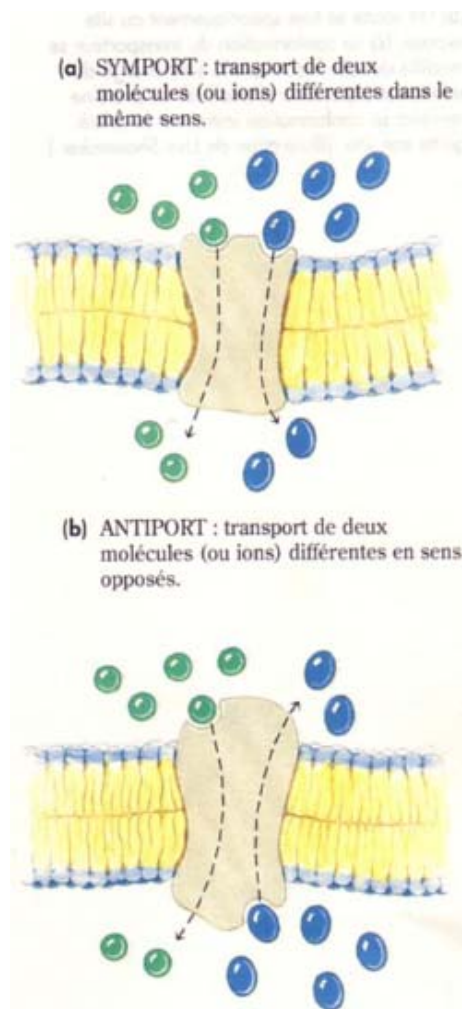


Figure 23 : Transport par symport (a) et par antiport (b)(36)

Le transporteur protéique oscille vraisemblablement entre deux conformations, l'une d'elles expose le site de fixation à la face externe de la membrane et l'autre se présente à la face interne. La liaison de l'électrolyte à un site exposé enclenche une modification structurale du transporteur protéique telle que l'électrolyte accède à l'autre face de la membrane. La libération du site par l'électrolyte rétablit le transporteur dans sa conformation initiale. Ce va-et-vient est réversible et le sens statistique du transfert est fixé par le gradient.

Le cotransporteur de sodium, potassium et de chlorure est présent dans la membrane plasmique de nombreuses cellules. Il représente un moyen d'entrée pour le potassium dont les cellules ont besoin.

L'échangeur bidirectionnel ou antiport de sodium et d'ion hydrogène, présent dans toutes les cellules fait sortir un ion hydrogène et entrer un ion sodium. Les ions sodium sont accompagnés par des molécules d'eau, de telle sorte que cet antiport joue un rôle critique sur le contrôle du volume de la cellule. Il provoque aussi l'alcalinisation du cytoplasme. Divers facteurs de croissance et l'insuline provoquent l'entrée en fonction de l'antiport, en prélude aux divisions cellulaires.

La cinétique de cette diffusion facilitée est différente de la diffusion passive.

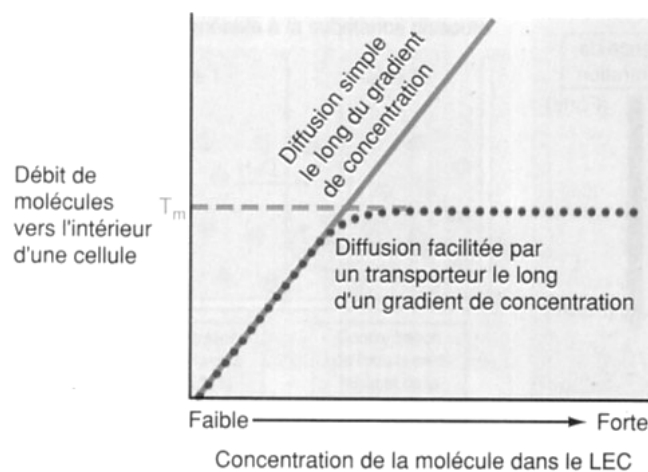


Figure 24 : Différence entre diffusion facilitée et diffusion simple (37)

Comme on peut le voir sur la figure 24 la diffusion passive augmente proportionnellement avec la concentration de l'ion dans le LEC (liquide

extracellulaire), alors que la quantité de substance qui peut être transportée par diffusion facilitée est limitée. Il y a un nombre limité de sites accepteurs sur une membrane ce qui détermine un transport maximal et donc une saturation. De plus, il peut y avoir un phénomène de compétition entre plusieurs substances voisines chimiquement (36,37,39).

d) Le transport actif

Le transport d'un soluté contre son gradient électrochimique n'est pas spontané. Dans la diffusion active, une source d'énergie servira à forcer un soluté d'un compartiment de faible concentration à passer dans un compartiment de forte concentration. Ce transport contre le gradient met aussi à contribution des transporteurs protéiques intégrés à la membrane (36,37,39).

(1) Le transport actif primaire

Le transport actif primaire dépend de sources d'énergie primaire, comme l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate), le transfert d'électrons ou la lumière.

L'un des cas le plus frappant de transport actif dans la cellule animale est l'antiport d'ions sodium et de potassium effectué par la Na^+/K^+ ATPase .

(a) La pompe Na^+/K^+ ATPase

La Na^+/K^+ ATPase est une protéine membranaire intrinsèque représentant un tétramère constitué de deux sous-unités de tailles inégales, la sous-unité α de masse moléculaire 112 kDa et la sous-unité β de masse moléculaire 50 kDa, chacune présente en deux exemplaires $\alpha_2\beta_2$. Ce sont deux glycoprotéines traversant intégralement la membrane. La sous-unité appartient au groupe des glycoprotéines intégrales traversant la membrane par sept hélices α hydrophobes tandis que la sous-unité comporte une seule hélice transmembranaire. Leurs substituants glucidiques, comme de toutes les glycoprotéines, sont situés à la face externe de la membrane plasmique.

Le cycle catalytique et l'opération de pompage ionique de la Na^+/K^+ ATPase mettent en jeu un transfert de groupe phosphoryle et des changements de conformation de la protéine.

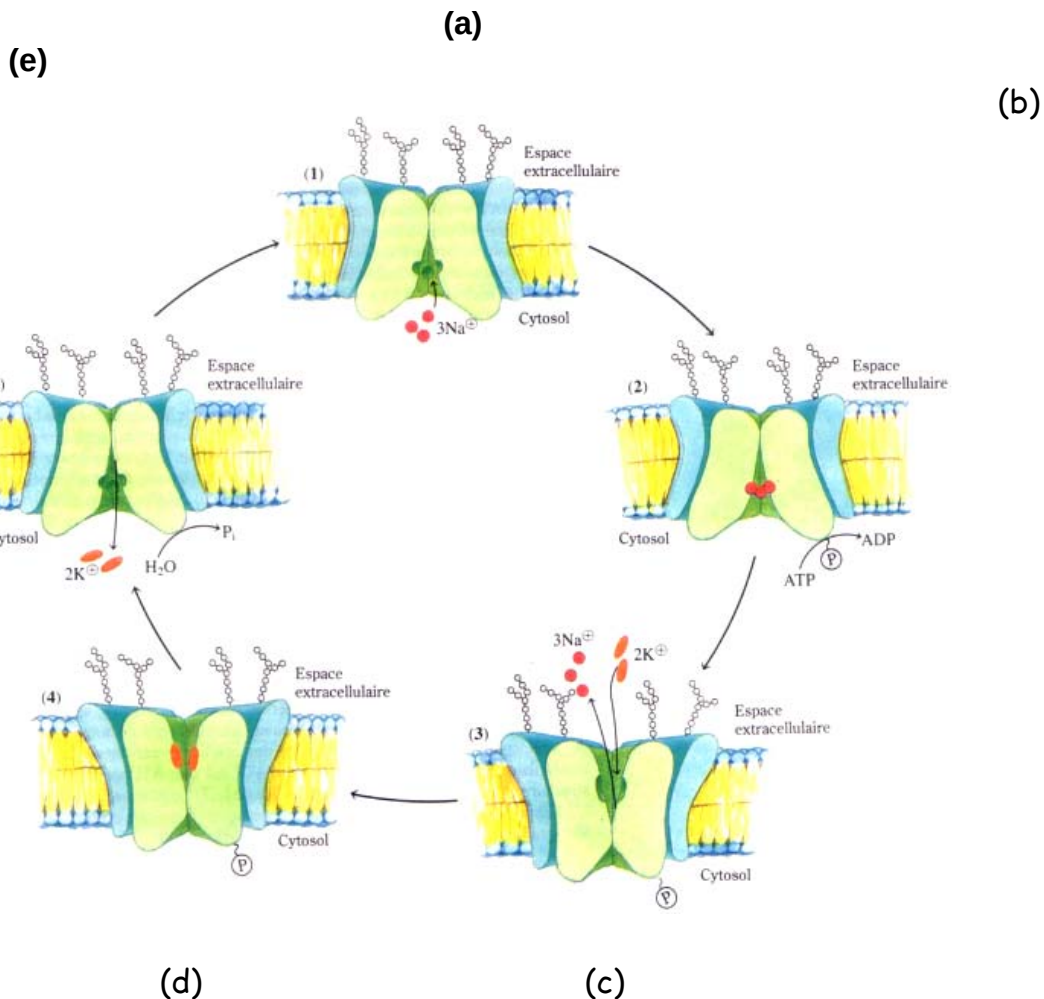


Figure 25 : Représentation de la pompe Na^+/K^+ ATPase (37)

Le transport exige des ions sodium et de l'ATP dans le cytosol et des ions potassium dans le milieu extracellulaire. Comme on peut le voir sur la figure 25a trois ions sodium se fixent à la région Na^+/K^+ ATPase située du côté cytosolique alors qu'un transfert de groupe phosphoryle de l'ATP sur un résidu aspartate du flanc cytosolique débute. Les ions potassium ont tendance à retarder la fixation des ions sodium. Puis l'ADP est libérée et la pompe change de conformation, il y a changement d'une conformation caractérisée par une forte affinité pour le sodium et l'ATP en une autre forme dans laquelle le domaine de fixation des ions sodium passe à l'extérieur de la cellule tandis que l'affinité de la protéine à leur égard diminue (figure 25b, 5c).

Ces ions sont donc libérés hors de la cellule tandis que les ions potassium extracellulaires sont fixés sur un site qui est à cette phase à l'extérieur de la membrane et présente une forte affinité pour eux (figure 25d). Le phosphate fixée à la protéine est alors hydrolysé, ce qui ramène le canal à sa position primitive, en

replaçant le site des ions potassium à l'intérieur de la membrane. Ce site libère les ions potassium dans le cytoplasme car le retour à l'état initial a fait réapparaître l'affinité forte pour le sodium et faible pour le potassium (figure 25 e).

La fonction de cette enzyme est capitale si on en juge par le fait qu'elle dépense à elle seule le tiers de l'énergie mise en jeu par une cellule. Les différences de concentration des ions sodium et potassium entre le milieu intracellulaire et extracellulaire créent un gradient électrique, ce déséquilibre est en partie dû à la pompe Na^+/K^+ ATPase qui ramène deux ions potassium dans la cellule et expulse trois ions sodium. Chaque Na^+/K^+ ATPase hydrolyse environ 100 molécules d'ATP par seconde.

Dans les cellules nerveuses comme nous l'avons vu précédemment le potentiel d'action après son passage, laisse un état ionique sensiblement changé, la pompe Na^+/K^+ ATPase restaure progressivement ces gradients altérés. Il faut beaucoup plus de temps pour que les ions sodiums et potassium reviennent à leur situation initiale sous l'effet de la pompe, qu'il n'en faut pour leurs déplacements passifs pendant le potentiel d'action. En réalité, les variations spectaculaires du potentiel transmembranaire pendant le potentiel d'action sont dues au déplacement d'un relativement faible nombre d'ions.

L'ion potassium reste prédominant dans la cellule et le sodium reste essentiellement un ion extracellulaire. Les gradients de concentration de sodium et de potassium persistent donc de sorte que la répétition de potentiel d'action est possible sans que la pompe doive les restaurer en temps réel. Bien entendu, sans la pompe, la répétition de ces petits flux d'ions finirait par épuiser les gradients rendant impossible la répétition de nouveaux potentiels d'action. A long terme la pompe est donc essentielle au maintien des gradients cellulaires.

La Na^+/K^+ ATPase joue un rôle aussi important dans l'ajustement du volume cellulaire. Tout déséquilibre ionique d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire entraîne une variation de la pression osmotique qui s'exprime par un gonflement ou une contraction de la cellule. Des molécules du cytosol, chargées et associées à des ions contribuent aussi à la pression osmotique. Cette pression interne est contre balancée par les ions extracellulaires, surtout le sodium et les chlorures. La diffusion des ions sodium et chlorures selon leur gradient, vers la cellule, augmente la pression osmotique dans la cellule et par là, son volume.

Mais cet effet est équilibré par l'action de la Na^+/K^+ ATPase qui expulse les ions sodium de la cellule et comme cela tend à rendre le milieu intracellulaire plus négatif cela inhibe aussi l'entrée des chlorures. Tout ceci contribue à la régulation de l'osmolarité de la cellule.

La Na^+/K^+ ATPase est aussi présente dans la paroi baso-latérale des cellules du tubule rénal, elle fait passer le sodium provenant de l'urine primitive vers les vaisseaux (réabsorption). Une réabsorption du sodium fait augmenter la pression artérielle.

Enfin un stéroïde d'origine végétale, l'ouabaïne, inhibe la Na^+/K^+ ATPase ce qui peut avoir comme conséquence une augmentation du flux entrant des ions sodium et chlorures qui provoquent une augmentation de la pression osmotique jusqu'à l'éclatement des cellules (35,36,37,39).

(2) Le transport actif secondaire

Le transport actif secondaire est entraîné par des gradients ioniques. Les gradients électrochimiques sont la source d'énergie libre utilisée pour le transport actif secondaire. Dans celui ci, les molécules sont introduites dans la cellule contre leur gradient de concentration par couplage avec un flux intracellulaire d'ions qui suivent leur gradient de concentration.

Ainsi, l'absorption de glucose par les cellules intestinales et rénales est elle même couplée à la rentrée d'ions sodium dans la cellule. Ce transporteur est appelé transporteur de glucose entraîné par le sodium, car la force qui entraîne le glucose à remonter son gradient de concentration est le flux d'ions sodium qui passe du milieu où les ions sodium sont en plus forte concentration vers le milieu où ils sont le moins concentrés. Les ions sodium qui atteignent le cytoplasme par ce système de symport sont réexportés par la Na^+/K^+ ATPase. Ce transporteur, appelé aussi SGLT1, permet donc l'entrée du glucose dans les cellules contre son gradient de concentration et fournit ainsi à la cellule un apport nécessaire à son bon fonctionnement ce qui ne serait pas le cas si le glucose pénétrait uniquement par simple diffusion (35,36,37,39).

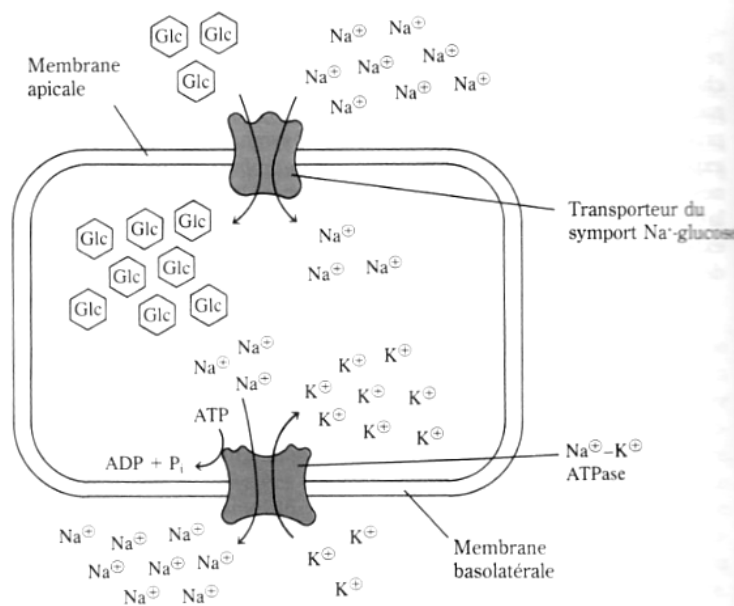


Figure 26 : Transport actif Glucose/Sodium (36)

4. Métabolisme du Sodium

Le métabolisme du sodium comprend l'absorption qui s'effectue dans le tube digestif et l'excrétion au niveau rénal (41).

a) L'absorption digestive du sodium

Les apports de sodium sont quasi exclusivement alimentaires et varient d'un individu à l'autre et d'un jour à l'autre. L'absorption digestive du sodium est majoritairement réalisée au niveau de l'intestin grêle et en moindre quantité au niveau gastrique.

(1) L'absorption gastrique du sodium.

Le sodium participe à la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique nécessaire à la digestion alimentaire. L'absorption de sodium à ce niveau joue un rôle physiologique immédiat. Il semble que les échanges de sodium doivent être pris en considération pour rendre compte de la sécrétion d'acide chlorhydrique.

(2) L'absorption intestinale du sodium

Le milieu intérieur n'étant séparé du contenu digestif que par une mince paroi (30 à 50 microns), les échanges d'eau et de sodium se font rapidement. Le sodium marqué (radioactif) apparaît dans le sang au bout de trois minutes et il est à moitié absorbé au bout de six minutes. Le sodium absorbé entraîne l'eau. Il existe deux modes d'absorption qui sont la voie transcellulaire et la voie paracellulaire.

(a) La voie transcellulaire

Le sodium est absorbé massivement dans l'intestin grêle.

Dans le jéjunum, l'absorption de sodium se fait en grande partie par les systèmes de transports actifs couplés (glucose, acides aminés). En l'absence de nutriments, le transport actif du sodium utilise un système échangeur sodium et proton localisé dans la membrane apicale. L'augmentation de la charge du glucose au niveau de la bordure en brosse entraîne, par l'augmentation de l'activité de SGLT1(cotransporteur du sodium et du glucose), la modification du cytosquelette conduisant à l'ouverture des jonctions serrées.

Dans l'iléon, le sodium et les chlorures sont absorbés par deux systèmes échangeurs, l'échangeur sodium / protons et l'échangeur chlorures / carbonates, qui sont distincts mais indirectement couplés puisqu'ils dépendent de la formation du

même acide carbonique. L'absence du transporteur chlorures / carbonates de la bordure brossée serait à l'origine de la diarrhée chlorée congénitale.

(b) La voie paracellulaire

Les jonctions intercellulaires serrées forment une barrière au passage des grosses molécules. Elles laissent cependant passer les ions et en particulier les cations monovalents (potassium et sodium). L'hyperosmolarité des espaces intercellulaires est de plus augmentée par le sodium extrait par les entérocytes grâce à la Na^+/K^+ ATPase des membranes basolatérales.

L'eau pénètre alors par les jonctions serrées, pouvant entraîner avec elle des molécules hydrophiles de petites tailles comme les ions. Les mouvements transjonctionnels d'eau et des électrolytes sont cependant soumis à une régulation de la perméabilité des jonctions serrées en fonction de stimuli extra ou intracellulaires. L'activation, par le contenu intraluminal, de cotransporteurs sodium dépendant de la membrane apicale, tels que ceux du glucose ou des acides aminés, entraîne une augmentation de la perméabilité paracellulaire. Ce mécanisme est lié à la phosphorylation des chaînes légères de la myosine par l'activation de la myosin light chain kinase (MLCK) conduisant à la contraction de l'anneau apical d'actine-myosine et à l'ouverture des jonctions serrées par déplacement des protéines jonctionnelles transmembranaires (41).

b) L'excrétion et la réabsorption du sodium par le rein

(1) Introduction

Le rôle du rein est de filtrer le sang en éliminant des substances en excès. Dans ses fonctions d'épuration il régule le contenu en eau, la composition des minéraux et le pH du sang. Pour y parvenir, il excrète une quantité adéquate de chaque substance de façon à atteindre un équilibre et à maintenir une composition normale dans le liquide extracellulaire (42).

(2) Anatomie et fonctionnement du rein

Les reins sont des organes pairs situés dans la partie postérieure de la paroi abdominale, mais ils ne font pas partie à proprement parler de la cavité abdominale. Le sang passe par l'artère rénale puis par les artères arquées, des artérioles afférentes et enfin par des capillaires qui le mènent au corpuscule rénal de Malpighi où il subit une filtration.

Chaque rein se compose d'environ un million d'unités fonctionnelles liées les unes aux autres par de petites quantités de tissu conjonctif qui contient les vaisseaux sanguins, nerfs et des vaisseaux lymphatiques. La figure 27 représente une de ces unités fonctionnelles ou néphron. Le rein est un organe très vascularisé, le débit sanguin y est de 1,2 litres par minute (20% du débit cardiaque).

Le corpuscule rénal de Malpighi élabore un filtrat du sang dépourvu de ses cellules et protéines. Ce filtrat quitte ensuite le corpuscule et pénètre dans le tubule où il ne sera qu'en partie réabsorbé pour au final quitter le rein sous forme d'urine. Le tubule est issu de la capsule de Bowman et sa lumière est en continuité avec l'espace de Bowman. Le tubule n'a qu'une seule couche de cellules ce qui favorise les échanges d'électrolytes et de petites molécules (42,43,44).

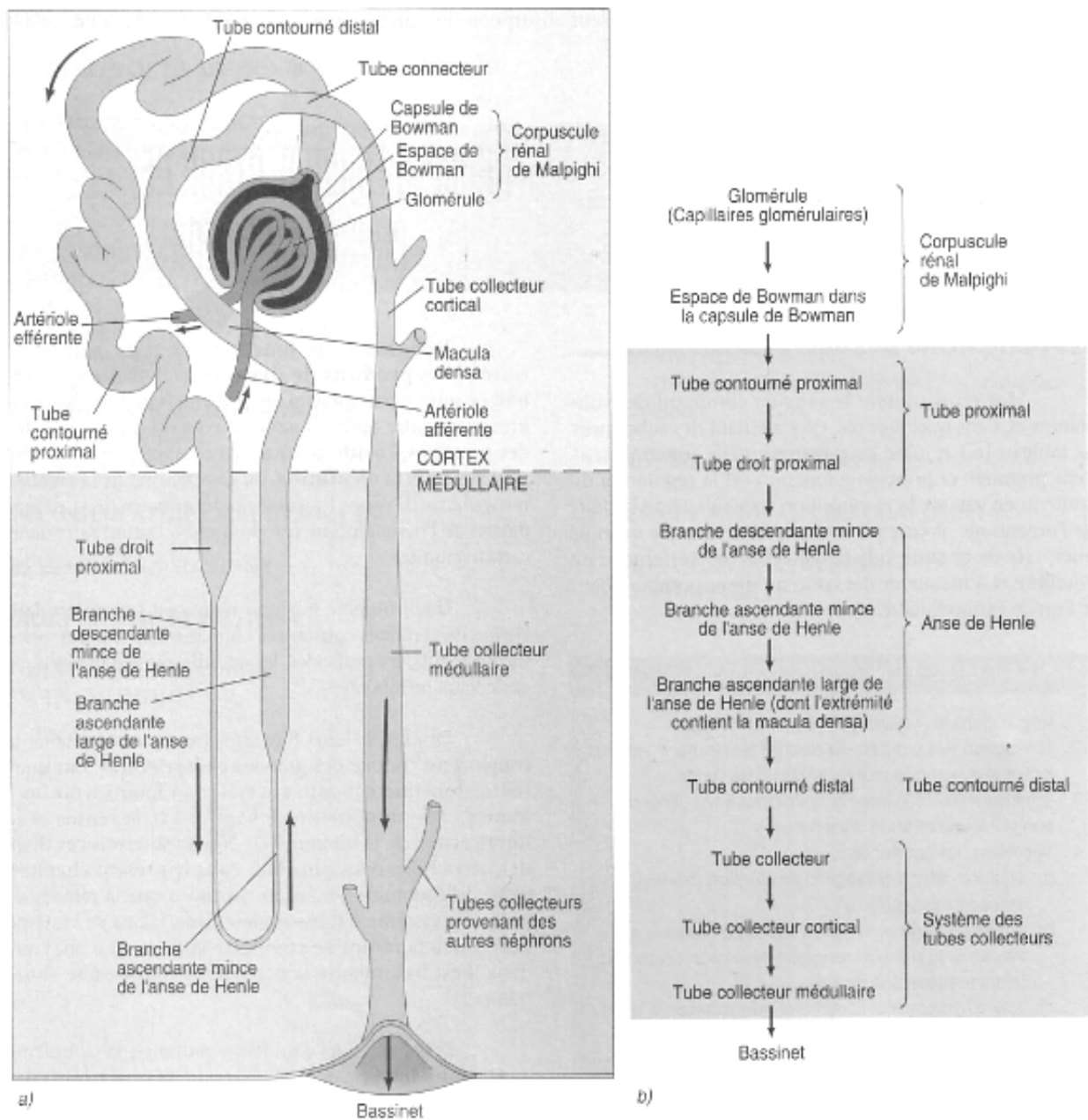


Figure 27: Représentation schématique d'un néphron (42)

Les cellules épithéliales diffèrent en structure et en fonction tout le long du tubule. Nous distinguons successivement le tube proximal, l'anse de Henle, le tube contourné distal et les tubes collecteurs.

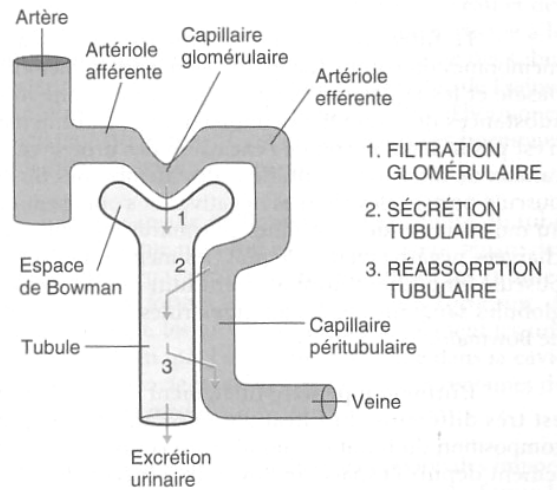


Figure 28: Représentation du fonctionnement du rein (42)

Le fonctionnement du rein peut se résumer sur la figure 28 par une arrivée de sang qui subit une filtration glomérulaire puis dans le tubule, ce filtrat change de composition par des sécrétions et des réabsorptions pour constituer l'urine.

Nous allons maintenant étudier les différents mouvements du sodium dans chaque segment du tubule.

(3) Excrétion et réabsorption du sodium

L'eau et le sodium ont une faible masse moléculaire et ils ne sont pas liés aux protéines donc ils filtrent librement des capillaires glomérulaires vers l'espace de Bowman. Plus de 99% du sodium et de l'eau est réabsorbés dans les tubules.

(a) Tubule proximal

Le tubule proximal est situé dans la partie corticale du rein (figure 27) et réabsorbe environ les deux tiers du sodium filtré. La différence transépithéliale de potentiel, légèrement négative dans la lumière du tubule, résulte du cotransport du sodium avec le glucose et les acides aminés au début du tubule proximal.

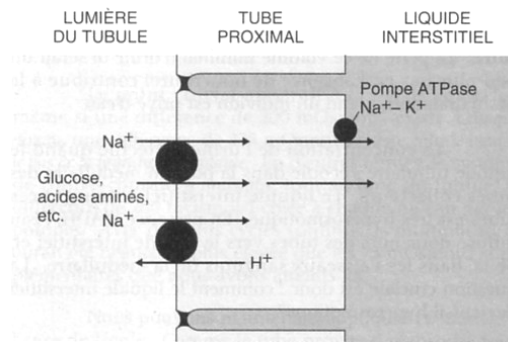


Figure 29 : Tubule proximal (42)

Dans la partie finale du tube proximal, une fraction importante de la réabsorption du sodium se fait passivement avec celle du chlore par la voie paracellulaire. La réabsorption préférentielle de sodium avec le bicarbonate au début du tube proximal élève la concentration de chlore dans le liquide à la fin du tubule proximale. Celle-ci favorise alors la réabsorption passive du chlorure de sodium.

La réabsorption passive d'eau suit le gradient osmotique transtubulaire généré par la réabsorption des électrolytes. La réabsorption dans le tubule proximal est donc isotonique et le liquide tubulaire proximal demeure iso-osmotique (42,43,44,45,46).

(b) L'anse de Henlé

L'anse de Henle est située dans la partie médullaire du rein et est divisée en deux branches, la branche descendante et la branche ascendante (figure 27). La branche descendante de l'anse de Henlé ne réabsorbe pas de chlorure de sodium et est très perméable à l'eau. La branche ascendante de l'anse de Henlé réabsorbe environ 25% du sodium par diffusion passive dans sa partie fine et par réabsorption active dans la branche ascendante large.

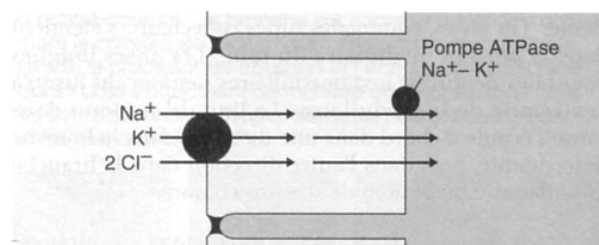


Figure 30 : Branche ascendante de l'anse de Henle (42)

Le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ contribue à l'absorption de sodium à travers la membrane luminale. Le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ réabsorbe un sodium et deux

chlore selon leur gradient électrochimique et un potassium contre son gradient. La pompe Na^+/K^+ ATPase maintient la concentration intracellulaire en sodium faible en les expulsant vers le liquide interstitiel pour garder le gradient électrochimique du sodium, c'est un transport actif secondaire.

La branche ascendante est imperméable à l'eau, on l'appelle souvent le segment dilueur. Il y a une diminution progressive de l'osmolarité du liquide tubulaire qui devient toujours hypotonique à sa sortie. Cette anse de Henlé a pour fonction aussi de créer un gradient d'osmolarité entre le milieu interstitiel médullaire et le milieu tubulaire.

En effet, par des mécanismes complexes du système multiplicateur à contre-courant, les échanges y régnant aboutissent à augmenter fortement l'osmolarité du milieu interstitiel médullaire qui sera à la base des échanges dans le tube collecteur médullaire (42,43,44,45,46).

(c) Tubule contourné distal

Ce segment du néphron, dont la différence transépithéliale de potentiel est négative dans la lumière (-40 mV), réabsorbe activement environ 5% du sodium filtré. Au niveau de la membrane luminale, le cotransporteur Na^+Cl^- (figure 31) réabsorbe le sodium selon son gradient électrochimique et le chlore contre son gradient électrochimique. L'activité de la Na^+/K^+ ATPase est responsable de la réabsorption active de sodium à travers la membrane basolatérale. La réabsorption d'eau est minime au début du tubule distal qui est imperméable à l'eau. Par conséquent le filtrat qui pénétrera dans le tubule collecteur cortical est hypo-osmotique (42,43,44,45,46).

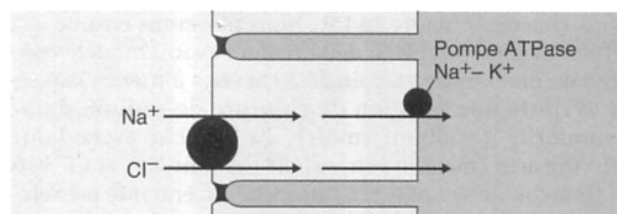


Figure 31: Tube contourné distal (42)

(d) Tubules collecteurs

Le tubule collecteur est divisé en deux parties, une dans la partie corticale et une autre dans la partie médullaire où le liquide interstitiel est hyperosmolaire par le système multiplicateur à contre courant (figure 33) crée par l'anse de Henle. Dans la partie corticale le sodium est absorbé par des canaux sodiques et des canaux potassiques rejettent le potassium dans la lumière du tubule, le tout par diffusion passive le long des gradients électrochimiques créés par la pompe Na^+/K^+ ATPase au niveau de la membrane basolatérale.

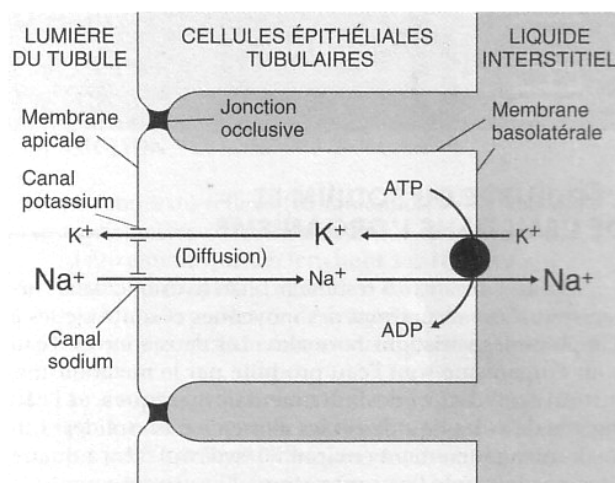


Figure 32: Tube collecteur (42)

C'est à partir de ce tubule que l'action de l'hormone anti-diurétique (ADH) s'exerce. En présence de fortes concentrations d'ADH, la réabsorption se produit par diffusion à partir du liquide hypo-osmotique dans le tubule collecteur cortical jusqu'à ce que le liquide dans ce segment soit iso-osmotique avec le plasma (300 mOsm/L).

Ce liquide tubulaire iso-osmotique pénètre ensuite dans les tubes collecteurs médullaires et y circule. Sous l'influence de l'ADH, les tubules collecteurs médullaires sont aussi très perméables à l'eau qui diffuse hors des tubes vers le liquide interstitiel médullaire en raison de l'osmolarité élevée établie là par le système multiplicateur à contre-courant. L'eau pénètre ensuite dans les capillaires médullaires et est transportée hors des reins par le sang veineux.

Le réabsorption de l'eau s'effectue tout au long des tubules collecteurs médullaires, si bien que, en présence d'ADH, le liquide à l'extrémité de ces tubes a presque la même osmolarité que le liquide interstitiel entourant l'épingle des anses, c'est-à-dire le fond de la médulla.

En revanche, quand la concentration plasmatique d'ADH est faible, les tubes collecteurs corticaux et médullaires deviennent relativement imperméables à l'eau. Par conséquent, le liquide contenu dans les tubes collecteurs corticaux n'est pas rééquilibré avec le plasma périrubulaire cortical. En outre, l'osmolarité interstitielle médullaire élevée créée par l'anse n'arrive pas à provoquer le déplacement de l'eau hors des tubes collecteurs médullaires. Un volume important d'urine hypo-osmotique est donc excrété, compensant ainsi l'excès d'eau dans l'organisme (42,43,44,45,46).

La figure 33 ci dessous résume les mouvements du sodium. Les chiffres représentent les concentrations en sodium dans chaque partie du tubule.

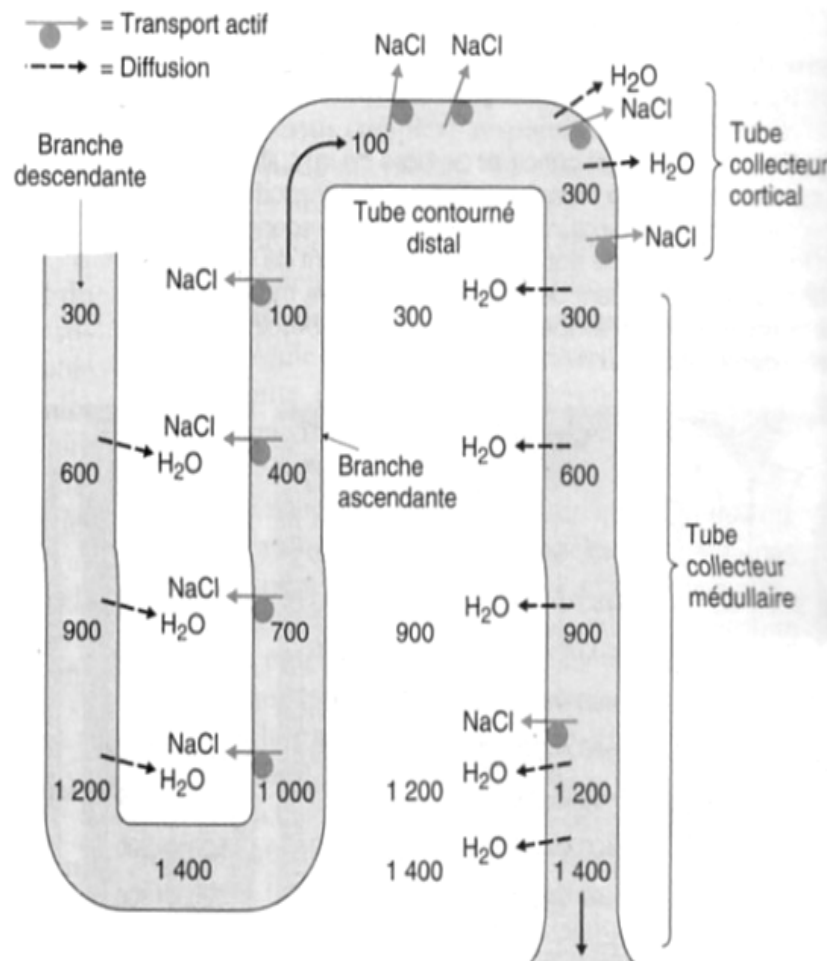


Figure 33: Système multiplicateur à contre courants (42)

c) régulation de la réabsorption rénale

L'excrétion urinaire du sodium doit s'adapter à la quantité très variable ingérée dans la diète et aux changements du volume sanguin efficace. Les quatre principaux facteurs régulant cette fonction rénale sont : la filtration glomérulaire, des facteurs physiques, des facteurs hormonaux et le système sympathique.

(1) La filtration glomérulaire

Il y a une balance entre la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire ce qui signifie que la hausse du volume filtré accélère la réabsorption tubulaire en diminuant la pression hydrostatique et en augmentant la pression oncotique dans les capillaires péri-tubulaires. A l'inverse, la baisse du volume filtré ralentit la réabsorption en augmentant la pression hydrostatique et en diminuant la pression oncotique (42,43,45).

(2) Les facteurs physiques agissant au niveau des capillaires péri-tubulaires

Ce sont les forces de Starling régulant la captation du liquide interstitiel dans les capillaires péri-tubulaires. D'une part la pression oncotique différentielle attire le liquide dans les capillaires. D'autre part, la pression hydrostatique différentielle repousse le liquide vers l'interstice (42,43,45).

(3) Les facteurs hormonaux

Comme nous les avons déjà traités précédemment nous ne citerons uniquement les hormones. Celles qui ont une action natriurétique sont le peptide natriurétique auriculaire, les prostaglandines, les kinines. Celles qui ont une actions favorisant la réabsorption du sodium sont l'angiotensine II, l'aldostérone et l'épinéphrine (42,43,45).

(4) Les nerfs sympathiques rénaux

Les nerfs sympathiques innervent les artéioles afférentes et efférentes des glomérules et les divers segments du néphron.

La stimulation sympathique diminue la natriurèse par l'intermédiaire de la libération de rénine, par augmentation directe de la réabsorption de chlorure de sodium dans le tubule proximal et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Enfin lors d'une hypovolémie sévère, la vasoconstriction préférentielle des artéioles

afférentes réduit le débit sanguin rénal, la pression hydrostatique glomérulaire, la filtration glomérulaire et la charge filtrée de sodium.

A l'inverse, une dénervation rénale aiguë ou l'inhibition par l'hypervolémie de l'activité nerveuse sympathique rénale ralentissent la réabsorption proximale de chlorure de sodium et augmentent son excrétion urinaire (42,43,45).

d) Excrétions diverses du sodium

Le sodium est principalement excrété comme nous venons de le voir par les voies urinaires. Il ne faut cependant pas négliger d'autres voies qui sont la sueur et les selles. Cette dernière ne représente habituellement qu'environ 1% des ingesta sodés.

Les pertes sudorales sont faibles, de l'ordre d'1 gramme de sel par jour dans des conditions de température inférieure à 20 degrés, elles peuvent s'élever lorsque la température augmente au delà et devenir encore plus importantes en cas de sudation intense (exercice musculaire intense en ambiance chaude). Ainsi, un sujet entraîné pratiquant une activité sportive de 1 à 3 heures par jour peut perdre, dans sa sueur, jusqu'à 6 à 7 grammes de sel par jour, élimination toutefois compensée par sa diminution d'excrétion rénale (47).

PARTIE III : IMPACT DU SODIUM SUR LA TENSION ARTERIELLE

III. Impact du sodium sur la tension

A. Introduction

Dans cette troisième partie nous allons développer quelque unes des études réalisées sur l'impact du sel au niveau de la tension artérielle puis nous verrons quelques conseils hygiéno-diététiques.

B. Les études cliniques

1. Etude de l'influence des régimes hypo ou hypersodés sur la tension artérielle

Le but de cette étude est d'essayer de montrer une relation entre l'apport de sodium et une augmentation de la tension artérielle.

a) Population de l'étude

Cette étude menée par Guilhem du Cailar (48) et ses collaborateurs s'est effectuée à Montpellier au département de médecine et d'hypertension. L'étude comporte au total 855 patients dont 459 hommes et 396 femmes, l'âge varie entre 14 et 93 ans, la moyenne étant de 40 ans. 534 patients dont 273 hommes et 261 femmes ont une tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg et sont considérés comme hypertendus. Aucun des patients hypertendus n'a reçu de traitement anti-hypertenseur. Cette étude contient des patients normotendus et des patients hypertendus. Les patients ayant des problèmes d'athérosclérose (coronaires et artères périphériques) des pathologies cardiaques, rénales, les diabétiques, les obèses (IMC > 35), les malades alcooliques (consommation supérieure à cinq verres par jour) et les patients ayant une hypertension d'origine secondaire sont exclus de l'essai.

b) Le protocole

L'ensemble des patients va être divisé selon leur âge en deux groupes, le premier dit « jeune », le second dit « âgé ». Chaque groupe est ensuite divisé en trois groupes 1,2,3 les plus homogènes possibles. Les individus du groupe 1 sont soumis à un régime hyposodé, les individus du groupe 2 à un régime à apport modéré de sodium et enfin les individus du groupe 3 à un régime hypersodé. Les doses de sodium ingérées dans cet essai ne sont pas précisées. La consommation de sodium est quantifiée par mesure de l'excrétion urinaire sodée sur 24 heures. La prise de tension s'effectue après dix minutes de repos et allongée, au rythme d'une prise toutes les trois minutes, une moyenne étant faite sur dix mesures.

c) Les résultats

Les résultats de la pression moyenne et de la pression pulsée sont présentés dans le tableau XVI :

Tableau XVI : Résultats de l'étude en fonction de l'âge (48)

	Young (n = 438)			P (ANOVA or chi-square)	Middle-aged to elderly (n = 417)			P (ANOVA or chi-square)
	1	2	3		1	2	3	
Urinary sodium excretion (mmol per 24 h)	97 ± 21	137 ± 20*	204 ± 39*	0.0001	88 ± 25	141 ± 23*	214 ± 47*	0.0001
Age (years)	28 ± 7	27 ± 7	29 ± 7	NS	53 ± 9	50 ± 7.4*	52 ± 8	0.03
Body mass index (kg/m ²)	23 ± 3	24 ± 3	25 ± 4*	0.001	24 ± 5	26 ± 4	27 ± 4*	0.0001
Mean blood pressure (mmHg)	97 ± 14	99 ± 15	101 ± 15	NS	111 ± 13	111 ± 14	114 ± 13	NS
Pulse pressure (mmHg)	55 ± 10	56 ± 10	58 ± 10*	0.02	64 ± 13	62 ± 12	63 ± 12	NS

p : valeur statistique permettant de déterminer une différence significative entre deux groupes si elle est inférieure à 0,05.

Dans le groupe jeune aucune différence significative de la pression artérielle moyenne (Mean blood pressure) par rapport aux doses de sodium excrétées n'est montrée par contre, il existe une différence significative de la pression pulsée entre

le groupe 1 et 3 ($p=0,02$). A noter tout de même un biais majeur, en effet l'indice de masse corporel (IMC) est plus élevé dans le groupe 3 que dans le groupe 1.

Dans le groupe des plus âgés aucune différence significative de la pression artérielle n'est montrée.

Sur la figure 34 nous avons les résultats du groupe des plus âgés en fonction du sexe :

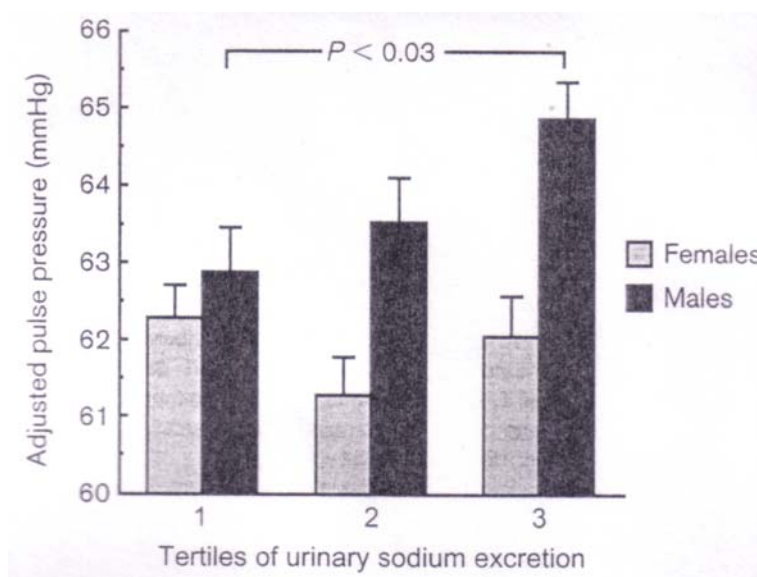


Figure 34 : Pression pulsée en fonction du sexe des individus du groupe plus âgé (48)

Nous n'avons aucune différence chez les femmes entre les groupe 1, 2, 3. Par contre chez les hommes l'augmentation de la pression pulsée est linéaire du groupe 1 (hyposodé) au groupe 3 (hypersodé) et il existe une différence de pression pulsée significative entre ces deux groupes ($p<0,03$).

2. Etude chez des patients sains de moins de trente ans

Le but de l'étude d'Ulrike Schorr et ses collaborateurs (49) est de démontrer un lien de causalité entre l'ingestion excessive de Sodium et la tension artérielle.

a) Population de l'étude

L'étude d'Ulrike Schorr et ses collaborateurs s'effectue en 2000, à l'université Benjamin Franklin en Allemagne et porte sur 269 patients normotendus. Les individus sont tous des patients sains de moins de trente ans, étudiants en médecine, caucasiens et de sexe masculin. Ils vivent tous chez eux et la nourriture leur est fournie dans le cadre de cette étude.

b) Le protocole

L'étude dure quinze jours: les patients ont une semaine de régime où le sodium est apporté en faible quantité (20 mmol/ jour) et une semaine où le sodium est apporté en quantité élevée (220 mmol/jour). Ces apports se font sous forme de comprimé de sodium, leur nourriture étant contrôlée. Les patients sont divisés en deux groupes qui recevront soit le régime hyposodé en premier, soit en deuxième.

Les paramètres étudiés sont la tension artérielle, le rythme cardiaque et différentes variables plasmatiques comme la rénine, l'angiotensine, l'aldostérone et l'adrénaline.

La prise de tension est réalisée tous les jours dans la matinée. Elle est mesurée toutes les minutes pendant une heure, de même que le rythme cardiaque.

Les urines sont collectées sur 24 heures afin d'évaluer l'excrétion sodique dans les urines ce qui permet de contrôler l'ingestion de sodium par les patients.

c) Les résultats

Le tableau XVII nous montre les résultats obtenus :

Tableau XVII : Chiffres tensionnels obtenus à haut et bas régime sodé (49)

	Salt resistant (<i>n</i> = 136)		Salt sensitive (<i>n</i> = 67)		Inverse responder (<i>n</i> = 66)	
	High salt	Low salt	High salt	Low salt	High salt	Low salt
Systolic BP (mmHg)	110.3 ± 7.6	110.0 ± 7.5	115.3 ± 9.9*	109.6 ± 9.9	105.6 ± 6.9*	111.2 ± 8.1
Diastolic BP (mmHg)	58.4 ± 9.2	59.3 ± 9.2	64.8 ± 10.3*	59.9 ± 9.9	53.7 ± 6.2*	59.2 ± 7.6

*= $p < 0,0001$

**= $p < 0,005$

p = valeur statistique permettant de valider une différence. Si $p < 0,05$ statistiquement il existe une différence significative entre les deux groupes étudiés.

BP = pression sanguine (blood pressure)

Dans ce tableau, les individus ont été classés en trois groupes en fonction de leur sensibilité au sel. Le premier groupe appelé résistant au sel a, comme on peut le remarquer, des chiffres inchangés entre la semaine de régime pauvre en sel et la semaine riche en sel. Le second groupe rentre dans la catégorie des patients dits sensibles au sel dont la tension a significativement augmenté ($p < 0,05$) lors de la semaine riche en sel par rapport au premier groupe. Le troisième groupe inclus uniquement les patients dits répondeurs inverses dont les chiffres tensionnels ont une évolution opposées à laquelle on s'attendait (augmentation lors la semaine pauvre en sodium et diminution lors de la semaine riche en sodium).

d) Conclusion

Il faut noter que le nombre de patients répondeurs inverses est loin d'être négligeable ($n=66$) et est quasi identique à celui des patients sensibles au sel ($n=67$).

Il est intéressant de constater que chez les sujets sains de moins de trente ans, la majorité reste résistante à cette augmentation de sel certainement grâce à une adaptation physiologique intacte.

Les interprétations de cette étude s'accordent à dire qu'il existe une partie de la population qui est certainement sensible au sel mais ce ne serait pas le cas pour tous les individus.

3. Etude chez les sujets sains et hypertendus de plus de 60 ans

Cette étude réalisée en 2000 par Anthony Johnson, T. Nguyen et Darren Davis (50) a pour but de valider une relation entre l'augmentation de la consommation sodée et l'augmentation de la tension artérielle.

a) Population de l'étude

Cette étude porte sur les sujets de plus de 60 ans hommes et femmes, normotendus ou hypertendus. Cette étude est réalisée en milieu hospitalier (Brisbane, Sydney, Queensland). Les patients sont répartis en trois groupes :

- les patients ayant une hypertension systolique isolée (ISH), leur pression systolique est supérieure à 160 mmHg et leur pression diastolique est inférieure à 90 mmHg (n=19).

- les patients dits hypertendus ayant une pression systolique supérieure à 160 mmHg et une pression diastolique supérieure à 90 mmHg (n=10) (Hypertension Systolique et Diastolique SDH).

- les patients dits normotendus (sujets normaux) ayant une tension systolique inférieure à 160 mmHg et une tension diastolique inférieure à 90 mmHg (n=17).

Au total le groupe est constitué de 46 individus dont 19 ayant une hypertension systolique isolée, 10 hypertendus et 17 individus sains. L'étude est réalisée en double aveugle et tous les patients ont arrêté leur traitement 6 semaines auparavant.

Les critères d'exclusion de cette étude sont les pathologies cardiaques, les pathologies rénales. Si leur tension systolique est mesurée une seule fois au dessus

de 220 mmHg ou leur tension diastolique au dessus de 120 mmHg et bien entendu si leur état de santé se dégrade les individus sont immédiatement exclus de l'essai. Uniquement 40 individus ont terminé l'étude.

b) Le protocole

L'étude se déroule sur 112 jours. Avant le début de l'étude, les patients commencent un régime alimentaire pauvre en sel (40 mmol par jour) puis vont suivre des phases de 14 jours de traitement à 50 mmol par jour (phase A), puis 14 jours à 100 mmol par jour (phase B), puis 14 jours à 200 mmol par jour (phase C), et enfin 14 jours à 300 mmol par jour (phase D).

14 jours	14 jours	14 jours	14 jours	14 jours	14 jours	14 jours	14 jours
40mmol/j	50mmol/j	40mmol/j	100mmol/j	40mmol/j	200mmol/j	40mmol/j	300mmol/j
	phase A		phase B		phase C		phase D

Les individus sont répartis, quelque soit leur tension, dans quatre groupes qui vont subir ces phases dans un ordre différent, le premier groupe dans l'ordre ADBC, le second BACD, le troisième CBDA, le quatrième DCAB. Toutes ces phases de traitement sont séparées une phase de 14 jours pendant laquelle 40mmol de sodium sont ingérées par jour. La consommation de sodium est vérifiée en mesurant son excrétion urinaire quotidiennement et la prise de tension est réalisée en ambulatoire.

c) Résultats

Le tableau suivant représente les résultats obtenus :

Tableau XVIII : Chiffres tensionnels obtenus lors des différents régimes dans les trois groupes (50)

Parameter	Dose administered (mmol) [†]			
	50	100	200	300
(a) ISH subjects				
Systolic BP (mmHg)	9.0 ± 3.0	10.8 ± 2.2	14.9 ± 3.2	20.9 ± 2.8**
Diastolic BP (mmHg)	-0.3 ± 1.9	2.8 ± 2.2	3.1 ± 2.2	6.5 ± 2.4*
(b) SDH subjects				
Systolic BP (mmHg)	8.0 ± 2.7	12.1 ± 2.9	17.5 ± 3.6	18.2 ± 3.2**
Diastolic BP (mmHg)	-0.4 ± 1.8	0.8 ± 1.8	2.4 ± 1.8	5.4 ± 1.9
(c) 'Normal' subjects				
Systolic BP (mmHg)	6.1 ± 3.1	13.7 ± 3.5	17.2 ± 4.0	16.5 ± 3.3**
Diastolic BP (mmHg)	0.3 ± 1.9	4.0 ± 1.8	3.9 ± 1.4	5.5 ± 2.1*

*=0,01< p <0,05

**=0,001< p <0,01

p = valeur statistique permettant de conclure à une relation de causalité si elle est inférieure à 0,05.

ISH = hypertension systolique isolée

SDH=hypertension systolique et diastolique

Sur l'ensemble de l'essai pour les quatre phases à 50, 100, 200, 300 mmol l'augmentation de la pression systolique par rapport au régime à 40 mmol est respectivement de 2,4; 12,1; 16,6; 18,5 mmHg. La pression diastolique diminue de 0,1mmHg pour la phase à 50 mmol/jour puis elle augmente respectivement de 2,4; 3,0; 5,8 mmHg pour les autres phases.

Sur l'ensemble de l'étude pour une augmentation moyenne de 10 mmol de sodium l'augmentation de pression systolique et diastolique a été calculée :

Les patients ISH ont une augmentation de 0,62 mmHg de tension systolique et de 0,5 mmHg de tension diastolique. Les patients hypertendus et normotendus ont une augmentation moyenne de 0,35 mmHg au niveau de la tension systolique et 0,03 mmHg au niveau de la tension diastolique.

L'augmentation de pression artérielle systolique est maximale chez les patients atteints d'hypertension systolique isolée (ISH) et est significativement ($p<0,05$) supérieure à celle des patients hypertendus et normotendus.

La pression artérielle diastolique augmente elle aussi en fonction de la consommation de sel mais moins nettement, là aussi on peut remarquer une différence significative entre les patients ISH et les autres.

La figure 35 représente la variation de pression pulsée en fonction des doses de sodium administrées :

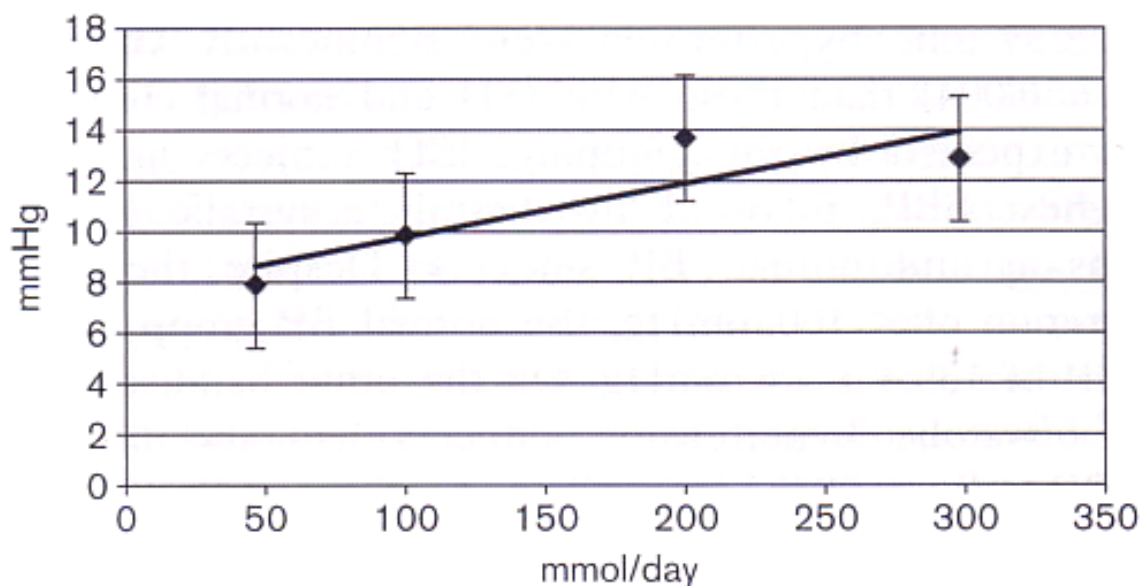


Figure 35: Variation de la pression pulsée en fonction des doses de sodium administrées (50)

Comme on peut le voir sur la figure 35 la pression pulsée augmente significativement et quasi linéairement par rapport à la dose de sodium administrée (sachant que cette pression pulsée est corrélée positivement aux problèmes coronariens).

d) Conclusion

La pression systolique augmente plus significativement que la pression diastolique lors de l'augmentation de l'apport sodé. De plus, on peut affirmer un effet plus néfaste du sodium chez les patients hypertendus par rapport aux patients normotendus (surtout chez les patients ayant une hypertension systolique isolée). Les individus âgés sont plus sensibles au sodium que les jeunes.

4. Etude sur des patients sains réalisée sur deux ans

Le but de cette étude est de valider une relation de causalité sur deux ans entre une augmentation de la consommation de sel et la tension artérielle.

a) Population de l'étude

Cette étude a été réalisée par J.P. Fauvel et ses collaborateurs (51) en 2002 à l'hôpital E. Herriot de Lyon. Cette étude est menée sur une cohorte de 296 patients, hommes et femmes, d'âge compris entre 18 et 55 ans (âge moyen 38 ans), normotendus et travaillant dans la même entreprise. Tous les patients sont volontaires et n'ont aucun traitement pouvant interférer avec la tension, ils ont en moyenne un IMC (indice de masse corporel) de 25 représentant un surpoids, leur ingestion d'alcool est modérée.

b) Le protocole

Tous les jours durant deux ans ces employés vont subir des analyses. Après être resté cinq minutes allongé on va prendre trois fois la tension et faire la moyenne des deux dernières. Leurs urines sont récoltées toutes les 24 heures. Le régime en sodium est fixé par l'étude (non précisé) et leur ingestion de sodium est mesurée par

analyse urinaire en calculant le ratio Na⁺/créatinine représentant l'excrétion du sodium.

c) Résultats

Les analyses urinaires montrent que l'ingestion de sodium a évolué en deux ans et qu'elle a augmenté significativement, en effet le ratio sodium sur créatinine passe de 10,7 à 11,7.

Tableau XIX : Analyses à l'année 0 et à l'année 2 (51)

	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Creatinine (mmol/24 h)	Na/Creatinine (mmol/mmol)	Alcohol score	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (beats/min)
Year 0	38 ± 1	25.0 ± 0.2	15.7 ± 0.2	10.7 ± 0.2	2.1 ± 0.1	127 ± 1	80 ± 1	64 ± 1
Year 2	40 ± 1*	ND	ND	11.7 ± 0.3*	ND	129 ± 1*	82 ± 1*	64 ± 1

Pour cette étude une valeur statistique p est calculée à partir de Z_{rho} et va être utilisée pour déterminer si il y a une différence significative ($p < 0,05$) ou non ($p > 0,05$). Ici pour la différence entre la pression systolique et l'ingestion de sodium $p = 0,70$ et pour la pression diastolique $p = 0,73$ donc on ne peut pas valider l'étude.

Dans cette étude il est précisé qu'il existe une relation de causalité entre le sodium et la pression diastolique pour 16% des patients et seulement 5% pour la pression systolique. On peut déduire que dans cette étude seulement une faible proportion de la population semble avoir une sensibilité accrue au sel et chez qui la diminution de sel pourrait être efficace sur la diminution de tension.

5. Etude comparative de l'effet des différents types de sel de sodium sur la tension

Cette étude menée par Ulrike Schorr, Armin Distler et Arya M. Sharma (52) a pour but de déterminer la relation entre le sodium ingéré (sous forme de chlorure et de bicarbonate) dans l'eau minérale et la tension artérielle.

a) Les participants

Les patients sont aux nombres de 21 (10 hommes et 11 femmes) tous âgés de plus de 60 ans et normotendus.

b) Le protocole

Après avoir réduit l'apport sodé à 100 mmol par jour les patients vont subir le protocole réalisé en double aveugle :

- les patients vont boire 1,5 litres par jour d'une eau riche en chlorure de sodium (84,5 mmol/l) pendant quatre semaines.

- ensuite les patients vont boire 1,5 litres par jour d'une eau riche en bicarbonate de sodium (48,8 mmol/l) pendant quatre semaines.

- puis ils boiront 1,5 litres de placebo à 0,02 mmol/l (bicarbonate et chlorure) durant quatre semaines.

Chaque phase est séparée par deux semaines et les analyses urinaires d'excrétion sodique sont réalisées deux fois par semaine. A noter que cinq patients ont arrêté l'étude en cours.

Cette étude explore ainsi l'effet de différentes sources de sodium (bicarbonate et chlorure) sur la tension. Le schéma ci dessous nous montre les résultats tensionnels lors des différentes phases.

c) Résultats

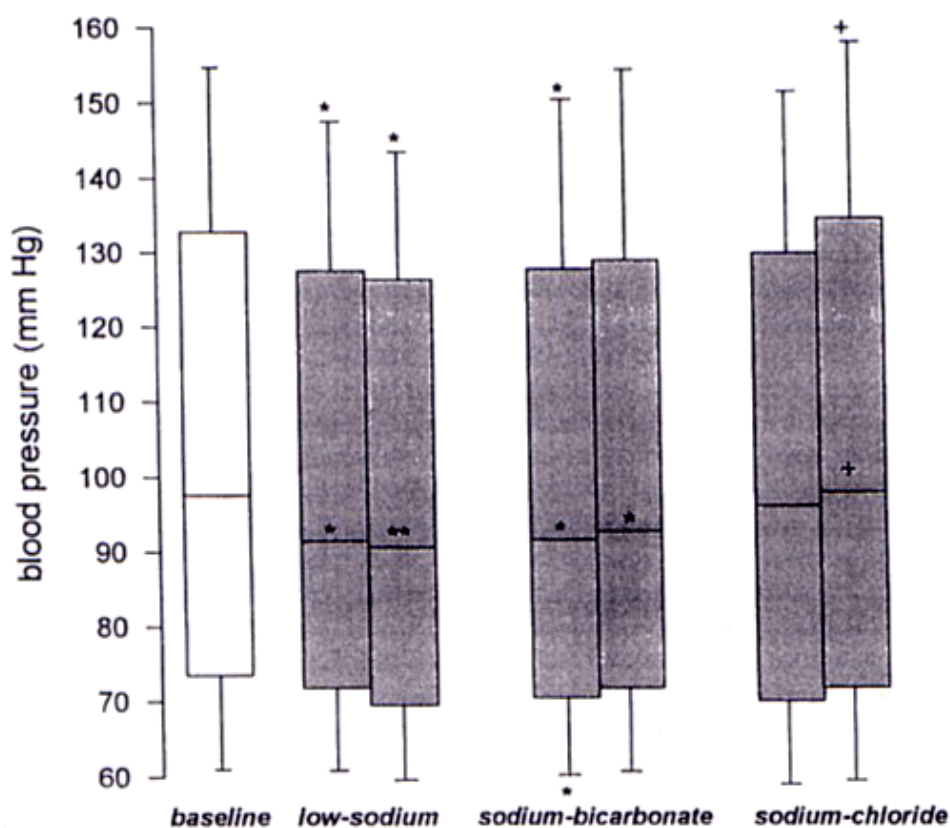


Figure 36: Résultats des différents régimes (52)

Les barres noires de la figure 36 sont séparées en deux, la partie gauche montre les résultats au bout d'une semaine et la partie droite montre les résultats au bout de quatre semaines.

*= $p < 0,05$ (par rapport à « baseline »)

**= $p < 0,001$ (par rapport à « baseline »)

+ = $p < 0,05$ (par rapport au régime à bas sodium)

Le graphique pour « baseline » correspond aux chiffres tensionnels à l'état normal des 16 individus.

Selon les auteurs il y a une différence significative de pression artérielle après quatre semaines de régime riche en chlorure de sodium ($p<0,001$) et après un régime riche en bicarbonate de sodium ($p<0,05$) par rapport au régime pauvre en sodium. On peut donc conclure que le régime riche en chlorure de sodium et le régime riche en bicarbonate font augmenter la tension et que le régime riche en chlorure de sodium l'augmente plus sensiblement.

De plus il existe une différence significative uniquement après quatre semaines de régime riche en chlorure de sodium par rapport à « baseline » qui correspond à la tension à l'état normal.

L'augmentation de la pression artérielle avec l'ingestion de sodium est majorée avec l'âge.

Cette étude confirme les résultats obtenus par Luft et Zemel en 1990 et Kurtz en 1987 concluant que la relation entre le sodium et la tension dépend également de la source de sodium et en particulier de l'anion. Le citrate, le bicarbonate et le phosphate de sodium ont un effet moindre que le chlorure de sodium sur la tension.

6. Etude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Cette étude a pour but de comparer l'effet du sodium sur la tension artérielle sur deux groupes homogènes dont la seule différence est de suivre un régime diététique (DASH) ou calorique (type américain appelé « control diet »). Cette étude a été réalisée de septembre 1997 à novembre 2000 aux Etats-Unis et notamment dans les hôpitaux de Boston, Portland et les universités de Baltimore et Harvard (53).

a) Population de l'étude

Cette étude inclut 412 patients séparés en deux groupes, l'âge moyen des participants est 48 ans. Dans le premier groupe il y a 59% de femmes, dans le deuxième groupe il y a 54% de femmes et le pourcentage d'hypertendus est de 41 sur l'ensemble des patients. Dans le premier groupe ($n=208$), il y a 57% de noirs, 40% de caucasiens et 3% d'asiatiques, leur tension moyenne est 134/86mmHg. Dans le second groupe ($n=204$), il y a 56% de noirs, 40% de caucasiens et 5% d'asiatiques, leur tension moyenne est 135/86mmHg.

Les patients atteints de maladies cardiaques, rénales, diabète et d'hyperlipidémie incontrôlées ou buvant plus de 14 verres d'alcool par semaine ne sont pas acceptés. Lors de l'étude, 22 patients ont été exclus suite à des problèmes divers.

b) Le protocole

Cette étude porte sur 412 patients séparés en deux groupes, l'un recevant le régime appelé Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) incluant 208 personnes et l'autre suivant un régime alimentaire typiquement américain incluant 204 personnes.

Le régime DASH est riche en fruits, légumes, viandes maigre, poisson et il est pauvre en viande rouge, sodas et sucrerie. Le régime typiquement américain, appelé « Control Diet » est beaucoup plus riche en graisse, sucre et en sel.

Les deux groupes vont subir 4 semaines d'un régime pauvre en sodium à 50 mmol par jour qui devrait diminuer la tension, 4 semaines d'un régime intermédiaire à 100 mmol de sodium ce qui correspond à 5,8 g de sel de table et représente l'apport de sodium conseillé par jour, puis 4 semaines d'un régime riche en sodium à 150 mmol par jour. Ces trois phases sont randomisées. L'excrétion urinaire sodique sur 24 heures est utilisée comme contrôle de l'ingestion de sodium. Il est précisé que ces apports de sodium sont des moyennes et que les grands individus en ont un peu plus que les petits. La tension est prise chaque semaine durant les trois premières semaines de chaque phase et cinq fois dans les dix derniers jours. Si un patient a une tension systolique supérieure à 170 mmHg ou une tension diastolique supérieure à 105 mmHg, il est retiré de l'étude.

c) Les résultats

Les deux graphiques de la figure 37 montrent les résultats obtenus :

*= $p < 0,05$

+= $p < 0,01$

++= $p < 0,001$

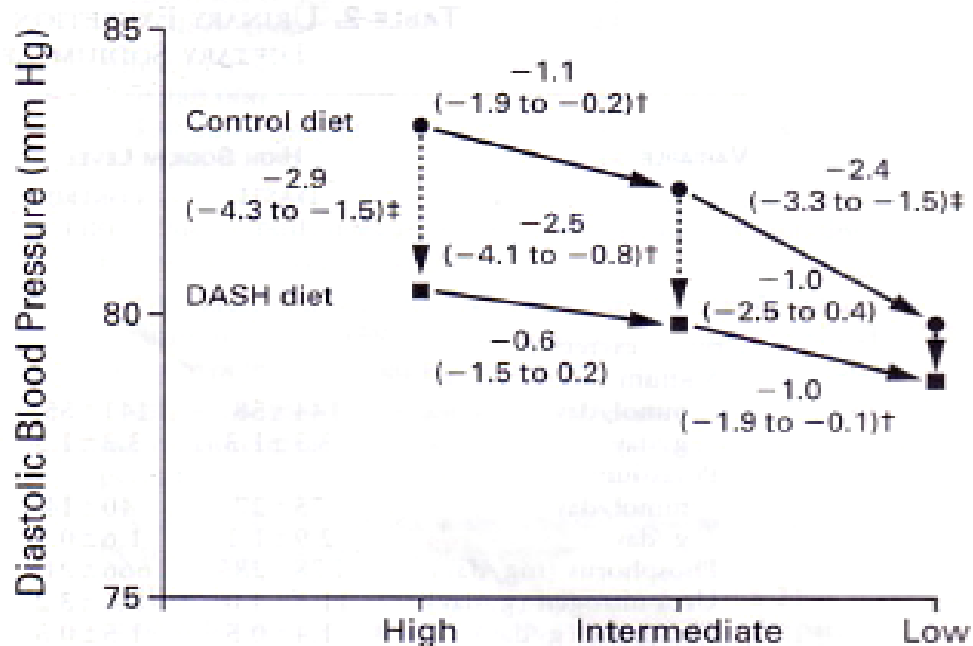
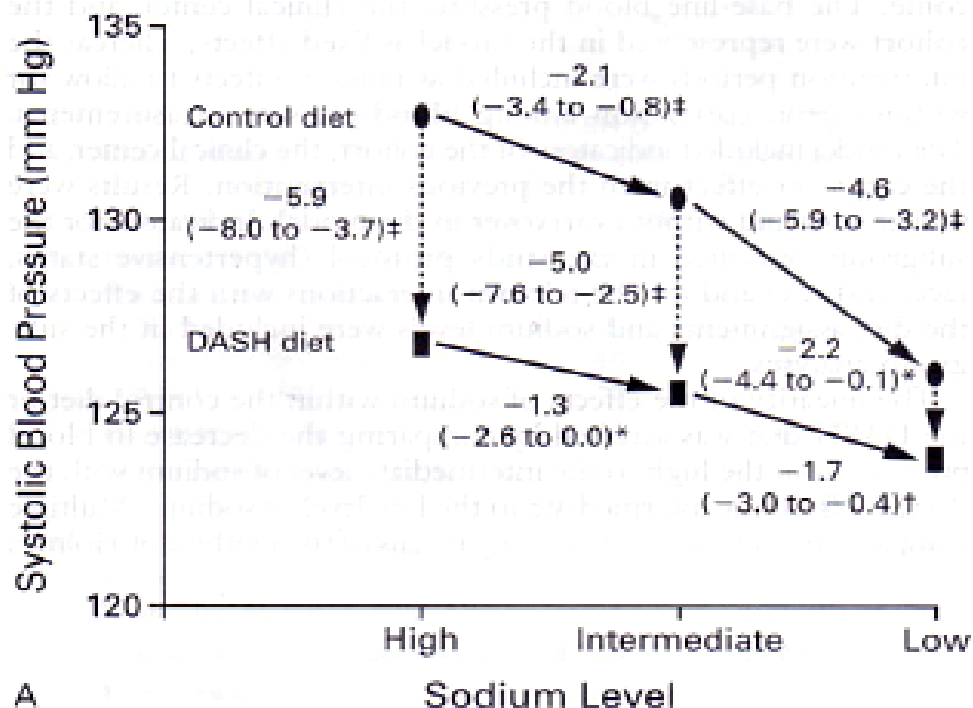


Figure 37: Résultats des tensions artérielles lors des différentes phases de sodium et en fonction des régimes imposés (53)

Le premier graphique nous montre l'évolution de la pression artérielle systolique durant les trois phases d'exposition au sel (faible, intermédiaire et forte). Le second graphique fait état de la pression diastolique durant les mêmes périodes.

Les deux graphiques ont chacun deux courbes correspondant aux deux groupes ayant des régimes alimentaires différents.

Le régime DASH lui seul diminue significativement la tension systolique et diastolique par rapport au Contrôle Diet surtout pendant la phase où l'ingestion de sodium est maximale puis s'atténue avec la diminution de sodium.

Pour la tension artérielle systolique, il y a une différence significative entre la phase à fort apport sodé et la phase à faible apport sodé. Quelque soit le régime alimentaire il existe un bénéfice pour la tension systolique. La diminution de tension systolique est plus forte dans le groupe ayant un « control diet » mais la tension systolique reste plus élevée dans le « control diet » quelque soit la phase d'apport sodé.

Pour la tension diastolique, il y a une diminution significative entre la phase à fort apport de sodium et la phase à faible apport de sodium quelque soit le régime, avec toujours la même tendance à diminuer plus fortement dans régime « control diet » puisque le régime DASH lui même fait déjà baisser la tension diastolique. La tension diastolique reste plus élevée dans le control diet quelque la phase d'apport sodé.

La tension systolique diminue plus fortement que la tension diastolique quelque soit le régime alimentaire et la phase d'apport sodé.

L'étude indique aussi que les effets de la diminution de sodium sont plus marqués chez les hypertendus que chez les normotendus, sont plus importants chez les noirs que chez les autres races et plus importants chez la femme que chez l'homme dans le régime DASH.

Quand on compare les résultats du régime « Control diet » pendant les 4 semaines à fort apport en sodium et les résultats du régime DASH pendant les 4 semaines à faible apport en sodium on obtient les résultats suivant :

- chez les patients hypertendus on a une diminution de tension systolique de 11,5 mmHg (12,6 mmHg chez les noirs et 9,5 mmHg chez les autres).

- chez les patients normotendus on a une diminution de tension systolique de 7,1 mmHg (7,2 mmHg chez les noirs et 6,9 mmHg chez les autres)

- chez les femmes on a une diminution de tension systolique de 10,5 mmHg et chez les hommes on a une diminution de tension systolique de 6,8 mmHg (la différence est significative $p < 0,001$).

Il faut noter que 43 participants ont eu soit une tension systolique supérieure à 170 mmHg ou soit une tension diastolique supérieure à 105 mmHg et ont été exclus de l'étude. Sept d'entre eux ont été détectés dans le groupe DASH et 36 dans le groupe Control Diet, 18 ont été détectés dans la phase à sodium élevé, 22 pendant la phase de sodium intermédiaire et seulement 3 dans la phase à sodium bas.

Cette étude confirme le sens des résultats des autres études à savoir que les hypertendus réagissent plus à la diminution du sel et que la diminution se ressent nettement plus au niveau de la pression systolique que de la pression diastolique.

Elle indique aussi une sensibilité plus importante de la population noire américaine vis à vis des caucasiens et des asiatiques et aussi une différence significative en faveur des femmes par rapport aux hommes ce qui laisse présager que le facteur génétique est très important.

d) Conclusion

En conclusion le régime DASH diminue la tension quel que soit la phase de sodium élevée, intermédiaire ou basse et donc apporte un bénéfice toujours important.

Deuxièmement, quel que soit l'alimentation des personnes la réduction de sodium entraîne elle aussi diminution importante de la tension surtout dans les apports inférieurs à 65 mmol par jour (3,8 grammes).

Troisièmement, l'association de ce régime à la diminution de sodium donne la plus forte diminution de tension et selon cette étude cette association a des bénéfices sur la tension égaux ou supérieurs à certaines monothérapies hypertensives.

Dernièrement, il existe des prédispositions génétiques qui rendent résistant ou au contraire plus sensible au sel.

7. Aspect multigénique de l'hypertension

L'hypertension artérielle est certainement une combinaison de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux. Il existe des variations importantes de sensibilité aux effets du sodium sur la pression artérielle. L'exemple le plus extrême concerne la mutation d'un gène codant le canal sodium au niveau de l'épithélium du tube contourné distal dont une forme autosomale dominante rare provoque le syndrome de Liddle (hypertension liée au sel).

a) Gène alpha adducin variant Gly460Trp

Ce gène code pour une protéine qui est associée à la réabsorption tubulaire du sodium, il y a eu six études sur sept qui montrent que l'allèle Trp avait une influence négative sur la sensibilité au sel. L'étude de Grant et ses collaborateurs (54) basée sur un régime hyposodé puis hypersodé montre que le groupe homozygote Trp460Trp a une augmentation de l'hypertension systolique significativement supérieure par rapport aux hétérozygotes et aux homozygotes Gly460Gly.

b) Gene ACE I/D

Le gène ACE est associé à la formation de l'angiotensine II, ses deux allèles sont I et D. Six études ont été réalisées dont deux Hiraga et Poch (54) montrent une corrélation positive entre l'allèle I et une augmentation supérieure lors d'un régime hyposodé puis hypersodé, l'étude de Dengel (54) montre à l'inverse que c'est l'allèle D qui serait responsable de la sensibilité et trois études ne peuvent pas conclure.

Deux études croisées ont été réalisées (Barlassina et Sciarrone (54)) et montrent une synergie lors de l'association des deux phénotypes Trp460trp de l'alpha adducin et de l'allèle I du gène ACE.

c) Gènes de l'angiotensinogène

Le gène 235 M/T a été étudié à quatre reprises. Deux de ces études (Schorr et Poch (54)) n'ont pas montré de relation avec la sensibilité au sel, celle de Johnson (54) a montré une association significative entre le phénotype T et la sensibilité au sel. Lors de cet essai les homozygotes TT ont une tension inchangée ou diminuée lors de régimes inférieur à 200 mmol par jour alors que les MT ou MM ont une augmentation de leur tension et pour des doses supérieures à 200 mmol par jour

tous les phénotypes ont une augmentation de leur tension mais significativement moins importante chez les phénotypes TT. Une dernière étude de Hunt (54) conclue que l'allèle 235T est associé à une diminution significativement plus importante lors de régime hyposodé que l'allèle 235M.

Le gène G6A un autre variant du gène de l'angiotensinogène, d'après une seconde étude de Hunt (54) a aussi une influence sur la sensibilité au sel. Après 36 mois de réduction sodée la diminution de la tension diastolique est significativement supérieure chez les patients de phénotypes AA que celle des patients GG.

d) Conclusion

De nombreuses études ont été réalisées sur de nombreux gènes. Ceci nous montre que la tension artérielle est non seulement multifactorielle mais aussi multigénique.

CONCLUSION

L'homéostasie du chlorure de sodium dans l'organisme requiert un apport quotidien minimum de l'ordre de 1 à 2 g. Cela ne signifie cependant pas qu'il faut conseiller la consommation d'une quantité de sel aussi faible. En fait, il n'existe pas d'étude d'intervention, prospective et randomisée, permettant de définir des apports nutritionnels conseillés en chlorure de sodium sur des bases solides.

En l'absence de consensus sur des apports nutritionnels conseillés, on peut simplement dire de façon générale que le sujet bien portant doit éviter les excès dans les deux sens, c'est à dire en pratique des apports de chlorure de sodium supérieurs à 12 g/jour ou inférieurs à 5 g/jour. Au niveau d'une population, cela conduirait à conseiller une réduction de la consommation réelle pour atteindre une moyenne de 6 à 8 g/jour.

Chez le malade atteint d'hypertension artérielle, qui présente souvent une répartition anormale de sodium entre les milieux intérieur et extérieur, des ingesta sodés appropriés pour un sujet sain peuvent aggraver le déséquilibre, résultant éventuellement en une élévation de la tension artérielle. Toutefois tous les sujets hypertendus ne sont pas sensibles au sel et il n'est donc pas légitime de prescrire un régime sans sel sans exception devant toute hypertension artérielle. D'après les études que nous venons de voir seulement une partie d'entre eux sont sensibles au sel.

Chez le sportif présentant des pertes sudorales importantes, les apports en sel doivent être augmentés par des boissons afin de compenser ces pertes. La concentration de chlorure de sodium doit approcher 1,2 g/litre pour pouvoir être efficace. Les apports massifs de sel, par des pastilles, pendant l'exercice sont formellement déconseillés de part la survenue d'incidents gastriques, intestinaux, aggravation de la déshydratation.

De même une restriction sodée peut entraîner d'éventuels effets secondaires qui seront des signes de carences. Lorsqu'elle est prolongée et sévère, elle peut conduire, notamment chez le sujet âgés, à une altération des fonctions du système nerveux, déshydratations, inappétence, diminution de la libido, faiblesse musculaire et hypotension. Elle peut également entraîner une intolérance à certains agents diagnostiques et thérapeutiques tels les produits de contraste iodés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Enfin elle peut éventuellement être aggravée en cas de diarrhées avec déperdition d'eau et de sel. Chez le sportif, des signes de carence peuvent apparaître, même avec des apports sodés usuels (47).

La biodisponibilité du sel effectivement ingéré est indépendante de la source initiale. Elle est quasi totale, il n'y a pas d'interactions connues avec d'autres nutriments par contre des interactions vis à vis de certains médicaments existent c'est le cas des corticostéroïdes qui ont tendance à provoquer une rétention hydrosodée et donc augmenter la tension artérielle. La quantité de sodium ingérée est habituellement

évaluée à partir de l'excrétion urinaire, son estimation à partir de méthodes indirectes fondées sur des enquêtes nutritionnelles est peu fiable et serait en France entre 7 et 9 g par jour avec cependant des d'importantes variations d'un jour à l'autre et d'un individu à l'autre.

Le sodium ingéré provient de différentes sources alimentaires et se présente sous différentes formes chimiques, fixes ou modulables, qu'on peut subdiviser en cinq catégories :

- le sel naturellement présent dans les différents aliments et boissons (légumes, lait, fruits de mer, eau du robinet, eau de source et minérales).
- le sel ajouté aux aliments et boissons au cours de la fabrication et du conditionnement (produits de boulangerie, pâtisserie, charcuterie, conserve, fromages affinés, sauces et condiments (de fabrications artisanales et industrielle) plats cuisinés, potages en sachets, bouillons de viandes...)
- le sel ajouté à la cuisson
- le sel de table
- le sel contenu dans certains produits diététiques et quelques médicaments, cette dernière catégorie ne représente qu'une proportion mineure des apports sodés ingérés (47).

Voici quelques exemples de produits riches en sodium :

Tableau XX : Classement des aliments riches en sodium (55)

Type d'aliment à éviter	Quantité de sodium (en mg/100 g)
• Salaisons, condiments olives vertes et noires, cornichons, moutarde, câpres	1400 à 2400
• Charcuteries - lard, bacon - saucisse, saucisson, jambon cru, cuit ou fumé	900 à 1700
• Poissons et produits de la mer (fumés, séchés, en salaison ou en conserve) - thon, anchois, hareng, sardines - moules, œufs de lump, surimi, crevettes	500 à 1500
• Fromages (sauf fromage blanc)	500 à 1200
• Rognons	350
• Sauces - ketchup, tomate, mayonnaise - bouillons cube, sauce soja	350 à 1100 5000 à 15000
• Conserves légumes (petit-pois) et plats cuisinés (choucroute, raviolis, cassoulet)	350 à 700
• Soupes et bouillons du commerce et déshydratés	350 à 500
• Biscuits apéritifs salés, chips, cacahuètes	400 à 1100
• Beurre salé	850
• Biscottes, pains complets, azymes	250 à 650
• Boissons chocolatées	380

L'essentiel du sel ingéré dans les pays anglo-saxons et scandinaves provient de l'alimentation de fabrication industrielle, c'est à dire des aliments transformés, alors que les ressources naturelles ne représentent que 10 à 15%, les aliments, à l'état naturel, étant pauvres en sel. En France, le sel apporté par l'alimentation proprement dite est estimé à 1-2 g par jour, le sel rémanent provenant des ajouts par l'industrie agroalimentaire à 3-4 g par jour, ou par les ménages à table à 2-3 g par jour ou d'autres sources (eaux, médicaments) à 1 g par jour.

Le sel acheté par les ménages n'est pas un bon indicateur de la consommation sodée. Il faut noter également que seulement 20 à 40 % du sel ajouté dans l'eau de cuisson sont effectivement ingérés avec les aliments.

Les besoins physiologiques moyen de l'homme adulte en chlorure de sodium ne sont pas supérieurs à 4 g par jour. Bien qu'il n'existe pas de mesure de la natriurèse sur 24 heures (seul analyse fiable) sur un échantillon représentatif de la population française on considère par les études sur la consommation que les apports en sel sont en moyenne de 7,9 g par jour et qu'ils sont supérieurs à 10 g par

jour pour 10% de la population et qu'ils atteignent 25 g par jour pour quelques individus. On considère que le sel contenu dans les aliments et ajoutés au cours de leur préparation industrielle représenterait 70 à 80% des apports sodés.

Aujourd'hui les effets délétères de l'ingestion excessive de Chlorure de Sodium sur la tension artérielle et sur les maladies cardiovasculaires chez les sujets normotendus ne sont pas démontrés de manière irréfutable et font l'objet de vives controverses nationales et internationales.

Toutefois la sensibilité au chlorure de sodium est variable d'un sujet à l'autre, les sujets d'ethnies noires sont plus touchées par l'effet néfaste du sel sur la tension (facteur génétique), l'âge, l'état physiologique (grossesse, lactation...), l'état pathologique (obèse, hypertendus, insuffisants cardiaques...) ou la prise de médicaments sont d'autres facteurs augmentant la sensibilité au sel. Dans ces derniers cas une évaluation clinique individuelle réalisée par un médecin décidera d'une réduction de l'apport sodé.

La réduction de la tension artérielle faisant parti des objectifs de santé publique en France, il ne faut négliger aucun moyen pour y parvenir. C'est dans un souci de réduction globale de la tension artérielle qu'il faut faire diminuer le nombre des forts consommateurs de sel et qu'il peut être légitime de tenter de déplacer la moyenne nationale des apports en sel vers le bas puisque la moyenne détermine le nombre de déviants. Cependant la diminution brutale des apports sodés peut dans certains cas entraîner des effets néfastes surtout si cette diminution est prolongée. Si cette réduction s'effectue sur la teneur en sel des aliments transformés par l'industrie agroalimentaire sans réaliser une campagne d'information les consommateurs pourraient avoir tendance à saler excessivement *a posteriori* leurs aliments. De plus la population française présente une incidence des maladies cardiovasculaires moindre que dans d'autre pays ayant pourtant instauré une réduction importante des apports en sodium.

Le manque de certitudes scientifiques sur la consommation optimale de sel n'incite pas à des recommandations définitives, aujourd'hui une moyenne d'apport à 6-8 g permettrait une diminution des forts consommateurs de sel (plus de 12 g par jour).

Il n'apparaît pas nécessaire de lancer des campagnes publiques alarmistes et médiatiques sur le sel, au détriment d'autres enjeux de santé publique, difficile d'attirer l'attention des gens sur des zones d'incertitudes, quand ils refusent d'assimiler les certitudes (tabac, alcool, obésité...).

La consommation de sel venant majoritairement des aliments transformés, il semble important d'associer l'industrie agroalimentaire dans les groupes de travail afin d'évaluer la faisabilité d'une réduction progressive de la teneur en sel de ces aliments. Dans ce contexte des études sur la perception gustatives des

consommateurs et des mesures de communication (campagne d'information, étiquetage...) sur la réduction de la teneur en sel devront être réalisées pour éviter le phénomène de sur-salage *a posteriori*. Pour une meilleure estimation des apports sodés il faut que la recherche réalise des mises à jour régulières des tables de composition des aliments et mette en place des études sur un échantillon représentatif de la population et par natriurèse sur 24 heures.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ach : Acétylcholine

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

ADH : Hormone antidiurétique

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ANP : Peptide natriurétique auriculaire

ATP : Adénosine triphosphate

Bat : battement cardiaque

C° : Degré Celsius

Cl⁻ : Chlorure

DAG : Diacylglycérol

DASH : Dietary approaches stop hypertension

DBP : Diastolic blood pressure

DC : Débit cardiaque

DCI : Dénomination commune internationale

EDRF : Facteur de relaxation endothélial

GABA : Gamma hydroxybutyrate

Gly : glycine

GMP : Guanylmorphosphate

H₂O : Eau

HTA : Hypertension artérielle

HR : Heart rhythm, rythme cardiaque

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IP₃ : Inositol triphosphate

ISH : Hypertension systolique isolée

ISH WHO : International society of hypertension world health organization

K⁺ : Cation Potassium

KDa : Kilo Dalton

Kg : Kilo gramme

KPa : Kilo Pascal

l : Litre

LEC : Liquide extracellulaire

LIC : Liquide intracellulaire

LP : Libération prolongée

mEq : milliéquivalent

min : minute

MLCK : Myosin light chain kinase

mmHg : millimètre de Mercure

mmol : millimole

Na⁺ : Cation Sodium

n : nombre d'individu

ND : Non déterminé

NO : monoxyde d'azote

NTA : Tension artérielle normale

NTS : Noyau du tractus solitaire

OMS : Organisation mondiale de santé

p : valeur statistique

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

RP : Résistances périphériques

SDH : Systolique et diastolique hypertension

SBP : Systolique blood pressure

SGLT1 : Cotransporteur de Na⁺ et de glucose

Trp : Tryptophane

VIP : Peptide intestinal vasoactif

V_s : Volume d'éjection systolique

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique d'une artère élastique (2).....	10
Figure 2 : Organisation de l'appareil circulatoire (4)	13
Figure 3 : Organisation de l'arbre vasculaire (5).....	15
Figure 4 : Variation de la pression artérielle pendant la circonvolution cardiaque (4)	17
Figure 5 : Prise de la tension au sphygmomanomètre (4)	19
Figure 6 : Arc réflexe barorécepteur (6).....	24
Figure 7 : Synthèse du monoxyde d'azote (12)	33
Figure 8 : Système rénine-angiotensine (16).....	36
Figure 9: Représentation des mailles élémentaires du chlorure de sodium (29). 70	
Figure 10 : Compartiments liquidiens de l'organismes d'un adulte pesant 70 kg (34)	72
Figure 11 : Concentrations électrolytiques du liquide extracellulaire (34)	74
Figure 12 : Composition électrolytique du plasma (34)	75
Figure 13 : Répartition du sodium dans l'organisme (6).....	76
Figure 14 : Structure de la membrane plasmique (32).....	78
Figure 15 : Diffusion à travers la membrane (37).....	79
Figure 16: Perméabilité de la membrane aux molécules et aux ions (36)	81
Figure 17 : Vitesse initiale de diffusion en fonction du gradient de diffusion (36)	82
Figure 18 : Potentiel d'équilibre du Sodium (37).....	83
Figure 19 : Potentiel d'équilibre du potassium (37).....	84
Figure 20: Effet des mouvements simultanés du potassium et du sodium dans l'établissement du potentiel de membrane de repos (37)	85
Figure 21 : Représentation de la libération d'acétylcholine à partir d'une terminaison nerveuse (40)	86
Figure 22 : Propagation de l'influx nerveux ou potentiel d'action (36)	88
Figure 23 : Transport par symport (a) et par antiport (b)(36)	89
Figure 24 : Différence entre diffusion facilitée et diffusion simple (37).....	90
Figure 25 : Représentation de la pompe Na ⁺ /K ⁺ ATPase (37)	92
Figure 26 : Transport actif Glucose/Sodium (36)	94

Figure 27: Représentation schématique d'un néphron (42).....	98
Figure 28: Représentation du fonctionnement du rein (42).....	99
Figure 29 : Tubule proximal (42).....	100
Figure 30 : Branche ascendante de l'anse de Henle (42).....	100
Figure 31: Tube contourné distal (42)	101
Figure 32: Tube collecteur (42)	102
Figure 33: Système multiplicateur à contre courants (42)	103
Figure 34 : Pression pulsée en fonction du sexe des individus du groupe plus âgé (48).....	109
Figure 35: Variation de la pression pulsée en fonction des doses de sodium administrées (50).....	115
Figure 36: Résultats des différents régimes (52)	119
Figure 37: Résultats des tensions artérielles lors des différentes phases de sodium et en fonction des régimes imposés (53)	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Proportion d'hypertendus selon l'âge (7)	18
Tableau II : Résumé des effets réflexes barorécepteurs (13)	29
Tableau III : Facteurs modifiant la sécrétion des endothélines (12).....	34
Tableau IV : Résumé des facteurs intervenants sur la pression artérielle (17)..	42
Tableau V : Probabilité de survie à 10 ans selon la catégorie tensionnelle, le sexe, l'âge d'après l'étude de Framingham (7)	44
Tableau VI : Classification des hypertensions (21)	45
Tableau VII : Classification de l'hypertension artérielle selon l'OMS (22)	46
Tableau VIII : Les diurétiques (25).....	60
Tableau IX : Les bêtabloquants (25).....	61
Tableau X: Les inhibiteurs calciques (25)	62
Tableau XI : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (25).....	63
Tableau XII : Autres anti-hypertenseurs (25)	64
Tableau XIII: Dissemblances des marais salants de l'ouest et du midi (28)	68
Tableau XIV : Concentrations électrolytiques intracellulaire (34).....	73
Tableau XV : Concentrations électrolytiques du plasma en meq/L (34)	75
Tableau XVI : Résultats de l'étude en fonction de l'âge (48).....	108
Tableau XVII : Chiffres tensionnels obtenus à haut et bas régime sodé (49)....	111
Tableau XVIII : Chiffres tensionnels obtenus lors des différents régimes dans les trois groupes (50).....	114
Tableau XIX : Analyses à l'année 0 et à l'année 2 (51).....	117
Tableau XX : Classement des aliments riches en sodium (55)	130

BIBLIOGRAPHIE

1- GUENARD H.

Physiologie humaine.
3^{ème} Ed. Paris: Pradel, 1996, 225-229

2- GUENARD H.

Physiologie humaine.
3^{ème} Ed. Paris: Pradel, 1996, 223

3- GUENARD H.

Physiologie humaine.
3^{ème} Ed. Paris: Pradel, 1996, 230-231

4- SHERWOOD L.

Physiologie humaine.
2^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2000, 230-250

5- DELBARRE B. et G.

Hypertension artérielle : physiologie et pharmacologie.
1^{er} Ed. Paris: Masson, 1993, 17-19

6- GRISON P.

Sel et hypertension
Thèse Doct. Pharm., Amiens, 1985

7- ANDRE-FOUET X.

Cardiologie 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} cycles de médecine générale : préparation au concours d'internat.
1^{er} Ed. Lyon : Presse Lyon Un., 1999, 92-110

8- DIGEOS-HASNIER S.

Guide pratique de l'hypertension artérielle.
1^{er} Ed. Paris: Ed. Med. Spé., 1997, 3-8

9- GHENARD H.

Physiologie humaine.
3^{ème} Ed. Paris: Pradel, 1996, 238

10- GUANONG W.

Physiologie médicale.
19^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2001, 568-569

11- DELBARRE B. et G.

Hypertension artérielle : physiologie et pharmacologie.
1^{er} Ed. Paris: Masson, 1993, 9-14

12- GUANONG W.

Physiologie médicale.

19^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2001, 569-575

13- SHERWOOD L.

Physiologie humaine.

2^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2000, 269

14- DELBARRE B. et G.

Hypertension artérielle : physiologie et pharmacologie.

1^{er} Ed. Paris :Masson, 1993, 20-28

15- SHERWOOD L.

Physiologie humaine.

2^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2000, 372-380

16- PENDEZEC G.

Hyponatrémie à secteur extracellulaire normal : proposition et validation d'une conduite à tenir.

Thèse Doct. Med., Nantes, 2001

17- SHERWOOD L.

Physiologie humaine.

2^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2000, 266

18- EMMERICH J.

Maladies des vaisseaux.

1^{er} Ed. Paris: Doin Ed., 1998, 243-285

19- DIGEOS-HASNIER S.

Guide pratique de l'hypertension artérielle.

1^{er} Ed. Paris: Ed. Med. Spé., 1997, 18-19

20- HAIAT R., LEROY G.

Hypertension artérielle : les enseignements des grands essais cliniques.

2^{ème} Ed. Paris: Frissons-Roche Ed., 2002, 42-45

21- CHALMERS J.

World Health Organization International society of hypertension.

J. Hypertension, 1999, 17, 2, 151-183

22- BERKOW R., FLETCHER A.J.

Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique.

Sidem Ed.,1988,410-415

23- GURY C.

Qu'est-ce que l'hypertension artérielle?

Le Moniteur Pharm. Labo., 2001, 2394, 2, 7-10

24- DELBARRE B. et G.

Hypertension artérielle : physiologie et pharmacologie.
1^{er} Ed. Paris :Masson, 1993, 44-48

25- GURY C.

Comment traiter l'hypertension artérielle ?
Le Moniteur Pharm. Labo., 2001, 2394, 2, 10-16

26- BOUTIN E., GUITTENY M.

Le sel de l'Atlantique, les secrets de l'or blancs.
CNRS : L'Etrave Ed., 1997, 10-21

27- SOCIETE DES SCIENCES NATURELLES DE L'OUEST DE LA FRANCE

Les marais salants.
1^{er} suppléments du bulletin trimestriel, 1980, 35-47

28- LEMONNIER P.

Paludier de Guérande, production du sel : histoire et économie.
CNRS : Institut d'ethnologie, 1984, 25-33

29- QUARRIE M.C., ROCK

Chimie générale.
3^{ème} Ed. Paris : De Boeck Un., 1992, 359-503

30- JONES L., ATKINS P.

Chimie : molécules, matières, métamorphoses.
3^{ème} Ed. Paris : De Boeck Un., 1998

31- ATKINS P.

Chimie générale.
1^{er} Ed. Paris : Inter Edition, 1992

32- SHERWOOD L.

Physiologie humaine.
2^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2000, 397-407

33- VANBOURDELLE M.

Biochimie structurale, métabolique et clinique.
2^{ème} Ed. Paris :Groupe de liaison,1995, 4, 400-419

34- GOUGOUX A.

La physiologie de rein et des liquides corporels.
1^{er} Ed. Paris : Morin, 1998, 1-54

35- LUBERT STAYER

La biochimie de Lubert Stayer
3^{ème} Ed. Paris : Flammarion, 1992, 950-960

36- RAWN J.D.

Traité de biochimie

1ère Ed. Bruxelles : De Boeck , 1990, 1023-1035

37- SHERWOOD L.

Physiologie humaine.

2^{ème} Ed. Paris: De Boeck Un., 2000, 37-70

38- BAUER I.

Systèmes thérapeutiques transdermiques et phénomènes de diffusion.

Thèse Doct. Pharm, Strasbourg, 1993

39- BOREL, MAQUART, LE PEUCH, RANDOUX, GILLERY, BELLON, MONBOISSE

Biochimie dynamique.

2^{ème} Ed. Paris : De Boeck Un., 1997, 275-291

40- LIPPARD-BERG

Principes de biochimie minérale.

1^{er} Ed. Paris : De Boeck Un., 1997, 154-163

41- BRAZIER R., DELCENSERIE J.L., DUPAS

Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Gastro-entérologie.

Ed. Scientifique et médicale, Paris, 2002, 1, 3-9

42- VADE J., SHERMAN J.H., LUCIANT D.S., BRIERE R.

Physiologie humaine.

3^{ème} Ed. Montreal : Chenetieu, Mc Graw-Hill Ed., 1995, 493-529

43- SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A.

Atlas de poche de physiologie.

2^{ème} Ed. Paris : Flammarion Ed, 1992, 128-153

44- CALAS A., PERRIN J.F., PLAS C., VANNESTE P.

Précis de physiologie.

1^{ère} Ed. Paris : Biosciences et techniques Ed., 1997, 175-200

45- GOUGOUX A.

La physiologie de rein et des liquides corporels.

1^{er} Ed. Paris : Morin, 1998, 109-157

46- LAMB J.F., INGRAM C.G., JOHNSTON I.A., PITMAN R.M.

Manuel de physiologie.

1^{er} Ed. Paris : Masson, 1990, 215-235

47- MARTIN A.

Apports nutritionnels conseillés pour la population française.

3^{ème} Ed. Paris : Tec. et Doc., 2001, 122-130

48- GUILHEM DU CAILAR et al.

Dietary sodium and pulse pressure in normotensive and essential hypertensive subjects.

J. of Hypert., 2004, 22, 4, 697-704

49- SCHORR U., SHARMA A.

Salt intake and left ventricular work load.

J. of Hypert., 2000, 18, 12, 1721-1724

50- NGUYEN T., JOHNSON A., DAVIS D.

Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects.

J. of Hypert., 2001, 19, 6, 1053-1060

51- FAUVEL J.P., et al.

Sodium intake and blood pressure in healthy individuals.

J. of Hypert., 2003, 21, 2, 289-294

52- SHARMA A., SCHORR U., DISTLER A.

Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate-rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals : a randomized double blind crossover trial.

J. of Hypert., 1996, 14, 1, 131-136

53- COLLABORATIVE REASEARCH GROUP

Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet.

The New England Journal of Medicine, 2001, 344, 1, 3-10

54- BEEKS E. Et al.

Genetic predisposition to salt-sensitivity : a systematic review

J. of hypert., 2004, 22, 7, 1243-1250

55- OCP

Fiche pratique.

Site OCP.fr consultation 2004.

Nom- Prénoms : GUILLARD Jean-Michel, Henri, André

Titre de la thèse : Impact du sodium sur la tension artérielle

Résumé de la thèse : La tension artérielle est régulée par de multiples facteurs dans le but de la rendre stable. Au delà de 90-140 mmHg, elle est considérée comme pathologique, l'hypertension, et constitue un facteur de risque cardiovasculaire. D'autre part, le sodium est un élément essentiel à notre vie. A dose modérée il n'est pas nocif mais aujourd'hui l'alimentation est trop salée. L'augmentation de l'apport alimentaire de sodium ne provoque pas le même impact sur la tension chez tout le monde. La sensibilité au sel est d'origine génétique. Malgré une surconsommation il n'est pas nécessaire de faire des campagnes alarmistes mais plutôt de rétablir une alimentation plus équilibrée.

MOTS CLES :

-sel, sodium
-régulation de la tension artérielle

-hypertension artérielle
-sensibilité au sodium

JURY :

PRESIDENT : Madame Anne ALLIOT, Maître de conférences de Parasitologie,
Faculté de pharmacie de NANTES

ASSESSEURS : Madame Christine BOBIN DUBIGEON, Maître de conférences de
pharmacologie, Faculté de Pharmacie de NANTES
Monsieur Pierre GIRARD, Docteur en Pharmacie, Pharmacien
d'officine à NANTES

Adresse de l'auteur : 11, rue Sévigné 44000 NANTES