

Anomalies du transport rénal du sodium et sensibilité au sel de la pression artérielle

Abnormalities of renal sodium transport and blood pressure sensitivity to salt

M. Burnier

Service de néphrologie et hypertension, Centre hospitalier universitaire Vaudois, rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne, Suisse

MOTS CLÉS

Sodium ;
Hypertension ;
Hypertrophie
ventriculaire gauche ;
Tubule proximal

Résumé La réponse de la pression artérielle aux changements d'apport sodé est très hétérogène et varie beaucoup d'un individu à l'autre ce qui a donné naissance au concept de sensibilité au sel. Cette hétérogénéité est liée aussi bien à des facteurs génétiques qu'environnementaux. Au cours des dernières années, beaucoup d'informations nouvelles concernant la physiopathologie de la sensibilité au sel ont été acquises en investiguant des formes rares monogéniques d'hypertension artérielle. Ces études ont porté l'attention sur le rôle des segments distaux du néphron dans la régulation de l'excrétion sodée et de leur impact sur la pression artérielle. Il existe cependant de plus en plus d'évidences expérimentales, cliniques et génétiques suggérant que la régulation de l'excrétion sodée par le tubule proximal joue également un rôle important dans la genèse de l'hypertension artérielle sensible au sel.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Sodium;
Hypertension;
Left ventricular
hypertrophy;
Proximal tubule

Abstract The blood pressure response to changes in dietary salt intake is highly variable among individuals and this heterogeneity results from the combined effects of genetic and environmental factors. In recent years, considerable progress has been made in our understanding of the pathogenic mechanisms leading to the development of salt-sensitive hypertension. Much information has come from the investigation of rare monogenic forms of salt-sensitive hypertension and has focused the attention on alterations of renal sodium handling occurring essentially in the distal segments of the nephron. There is now also extending experimental, clinical, genetic and epidemiological evidence suggesting that proximal tubular function is an important determinant of the blood pressure response to salt that would deserve a greater attention.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La réponse de la pression artérielle à des changements d'apport en sel est très hétérogène aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Pour la plupart des individus, une augmentation de la charge quotidienne en sel n'entraîne que peu ou pas de variation de la pression artérielle comme l'on pourrait s'y attendre si l'on tient compte de la relation pression-natriurèse décrite par Guyton [1]. Néanmoins, chez certains sujets, une diète riche en sel provoque une augmentation importante et soutenue de la pression artérielle. Dans ces cas, la relation pression-natriurèse est non seulement déplacée vers la droite, donc vers des pressions plus élevées, mais la pente de la relation est plus plate ce qui reflète le fait que la pression artérielle doit augmenter pour maintenir la balance sodée (Fig. 1).

De la démonstration de l'hétérogénéité de la réponse de la pression artérielle aux changements d'apports en sel est né le concept de *sensibilité au sel* de la pression artérielle décrit initialement par Kawasaki et coll. et développé ultérieurement par Weinberger et coll. [2,3]. Ce concept a été fortement critiqué pour de multiples raisons parmi lesquelles on relèvera la multiplicité des définitions, l'absence de standardisation des protocoles d'évaluation et peut-être une mauvaise reproductibilité [4-6]. Toutefois, malgré ces critiques, il est évident que tout le monde ne répond pas de la même manière à une charge aiguë ou chronique en sel et la prévalence de la sensibilité au sel (c'est-à-dire la proportion des sujets qui augmentent leur pression artérielle lors d'une charge sodée) est plus élevée chez les patients hypertendus que chez les sujets normotendus (50 à 70 % chez les premiers contre 15 à 30 % chez les seconds). En outre, la sensibilité au

sel est plus marquée chez les personnes âgées, chez les sujets de race noire, chez les patients qui présentent une rénine basse et finalement chez tous les patients dont la capacité rénale d'excréter du sodium est altérée comme par exemple les insuffisants rénaux chroniques. La sensibilité au sel est aussi associée à une plus grande élévation de la pression artérielle avec l'âge. Chez la femme, la pression artérielle semble être plutôt résistante aux variations des apports sodés, en tout cas jusqu'à la ménopause [7]. Cette dernière s'accompagne souvent d'une augmentation de la sensibilité au sel alors que les contraceptifs sont sans effet sur la réponse au sel [7].

Quelle est la pathogenèse de la sensibilité au sel ?

Comme la pression artérielle, la sensibilité au sel de la pression artérielle résulte de l'influence combinée de gènes et de l'environnement. De nombreux mécanismes physiopathologiques ont été avancés pour expliquer la sensibilité particulière de certains individus aux variations d'apport en sel [8]. Parmi ces hypothèses on peut retenir a) une diminution de la capacité d'ultrafiltration des reins due à une réduction du nombre de néphron, b) une augmentation primaire de la réabsorption tubulaire de sodium et c) le développement de lésions rénales microvasculaires précoces qui produisent une fibrose interstitielle et une altération de la courbe pression-natriurèse [9]. Ces hypothèses expliqueraient bien pourquoi la sensibilité au sel augmente avec l'âge et est plus prévalente dans certaines populations. La sensibilité au sel a aussi été associée à des altérations de la réponse neuro-hormonale, en particulier du système sympathique et du système rénine-angiotensine, ainsi qu'à une augmentation du stress oxydant rénal et vasculaire et à une dysfonction endothéliale [10-12].

L'observation d'une agrégation familiale de la sensibilité au sel souligne également l'importance des facteurs génétiques [13,14]. De nombreux gènes ont été associés aux mécanismes physiopathologiques décrits ci-dessus. Ainsi, le polymorphisme Gly460Trp du gène de la sous unité alpha de l'adducine, une protéine de structure du cytosquelette des tubules, est fortement associé à une augmentation de la sensibilité au sel [15]. D'autres gènes ont été impliqués mais leur association avec la sensibilité au sel est moins concluante. Parmi ceux-ci on trouve par exemple les gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l'angiotensinogène, de l'aldostérone synthase et de

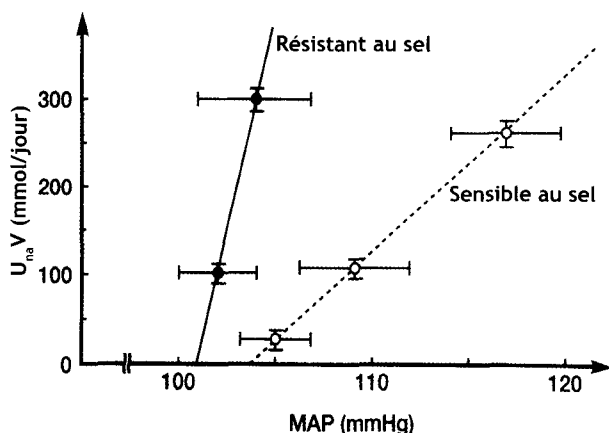


Figure 1 Relation pression-natriurèse dans l'hypertension sensible ou résistante au sel.

Figure 1 Pressure/natriuresis relation in sensitive or salt-resistant hypertension.

la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase [16]. Plus récemment, Ho et coll ont publié une étude démontrant l'association entre l'allèle 1 du gène CYP3A5 et la sensibilité au sel chez les patients de race noire mais pas chez les blancs [17]. L'enzyme CYP3A5 fait partie de la famille des cytochromes P450 3A qui catalyse la conversion du cortisol en 6- β -hydroxycortisol. Nous avons récemment démontré une association entre les polymorphismes de ce gène et la pression artérielle ambulatoire [18]. En outre, l'augmentation de la pression artérielle avec l'âge et l'effet des apports sodés sur la pression sont plus importants chez les sujets porteurs de l'allèle 1 de ce gène. Finalement, les porteurs de l'allèle 1 avaient une fonction rénale légèrement plus basse et une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium.

Altérations du transport rénal de sodium et sensibilité au sel

Quel que soit le mécanisme physiopathologique initial, une augmentation de la sensibilité au sel implique une altération de la relation pression-natriurèse caractérisée par une augmentation de la réabsorption rénale de sodium et conduisant à une augmentation de la pression artérielle pour éliminer la surcharge sodée et maintenir la balance sodée quotidienne. L'augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium peut être soit primaire soit secondaire et peut survenir à différents endroits du néphron. Ainsi, par exemple, certaines mutations des gènes codant pour les sous unités du canal épithélial à sodium ($E_{Na}C$) induisent un gain de fonction et donc une augmentation soutenue de la réabsorption tubulaire distale de sodium par ce canal. Cela a pour conséquence le développement du syndrome de Liddle, une forme rare d'hypertension artérielle autosomale dominante, caractérisée par une sensibilité au sel [19]. Ce syndrome démontre à merveille comment une altération primaire du transport du sodium peut conduire à une augmentation de la sensibilité au sel. Au cours des dernières années, les mécanismes moléculaires de plusieurs formes monogéniques d'hypertension artérielle ont été élucidés [20]. Dans tous ces cas, l'augmentation de la réabsorption sodée était distale, c'est-à-dire à l'endroit du néphron où se fait la régulation fine de l'excrétion sodée. Ces observations suggéreraient que les segments distaux du néphron sont les sites privilégiés qui déterminent la sensibilité au sel de la pression artérielle. Toutefois, les hypertensions artérielles d'origine monogénique sont rares et ne représentent qu'une très faible proportion des

patients hypertendus avec hypertension essentielle. Il est donc tout à fait concevable que d'autres altérations du transport de sodium survenant par exemple dans le tubule proximal contribuent également à la survenue d'une hypertension artérielle sensible au sel.

Réabsorption proximale de sodium et sensibilité au sel

Le tubule proximal réabsorbe entre 60 et 80 % du sodium filtré. À ce niveau, la réabsorption du sodium se fait principalement par le biais du système de transport sodium-proton du côté apical et par la sodium-potassium ATPase et le système de co-transport sodium-bicarbonate du côté basolatéral. Le transport tubulaire proximal de sodium est sous l'influence de plusieurs facteurs hormonaux dont l'angiotensine II, les catécholamines, la dopamine et l'endothéline.

De nombreuses études expérimentales ont démontré qu'une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de sodium est associée au développement d'une hypertension artérielle sensible au sel [21]. Ainsi, une altération précoce du transport proximal de sodium a été décrite chez les rats spontanément hypertendus (SHR et Milan Hypertensive Strain), ainsi que chez le rat Dahl sensible au sel [22-24]. Dans ces modèles, une augmentation de l'activité du transport NHE_3 a été mise en évidence [25]. Des anomalies des récepteurs dopaminergiques proximaux ont également été décrites dans ces modèles [26].

Cliniquement, il est beaucoup plus difficile de démontrer l'impact du tubule proximal sur le développement de l'hypertension et de la sensibilité au sel. En effet, chez l'homme, le transport proximal du sodium n'est pas accessible aux méthodes usuelles et seules des approches indirectes comme la mesure de la clairance du lithium (exogène ou endogène) ou de l'acide urique permettent d'obtenir quelque information sur le rôle physiologique ou pathophysiologique de ce segment du néphron. En utilisant la clairance du lithium exogène, Skrabal et coll ainsi que Weder et coll ont été les premiers à démontrer une augmentation de la réabsorption proximale de sodium chez des sujets hypertendus sélectionnés pour leur sensibilité au sel [27,28]. En utilisant une approche similaire, nous avons démontré que les patients hypertendus les plus sensibles au sel sont caractérisés par une fraction d'excrétion du lithium basse en particulier lorsqu'ils reçoivent un régime riche en sel ce qui suggère une réponse inappropriée de la régulation de l'excrétion de

sodium par le tubule proximal [29,30]. En revanche, les patients hypertendus résistants au sel sont capables d'augmenter fortement leur fraction d'excrétion du lithium sous un régime riche en sel, ce qui démontre leur capacité d'augmenter leur excrétion urinaire du sodium par le tubule proximal lorsque les apports sont élevés. Cela leur permet de maintenir une balance hydrosodée sans modifier leur pression artérielle. Dans une étude similaire, Strazzullo et coll ont investigué la réabsorption tubulaire proximale de sodium chez des patients obèses [31]. Dans cette population, une relation positive a été trouvée entre l'obésité abdominale et la réabsorption tubulaire proximale de sodium suggérant une augmentation de la réabsorption de sodium chez ces patients en surpoids ce qui pourrait contribuer au développement d'une hypertension sensible au sel.

La sensibilité au sel comporte-t-elle un risque ?

Chez le patient hypertendu non-insuffisant rénal, la sensibilité au sel s'accompagne souvent d'une augmentation de la filtration glomérulaire et plusieurs études ont démontré que la sensibilité au sel de la pression artérielle est associée à un risque plus élevé de développer des complications cardiovasculaires et rénales liées à l'hyperfiltration (Fig. 2) et cela indépendamment du fait que l'insuffisance rénale augmente la sensibilité au sel [32-34]. Deux grandes études ont démontré le risque cardiovasculaire associé à la sensibilité au sel [32,34]. Dans l'étude récente de Weinberger portant sur 25 ans de suivi, les sujets normotendus sensibles au sel avaient la même mortalité cardiovasculaire que les patients hypertendus alors que les sujets résistants au sel avaient la meilleure survie [34].

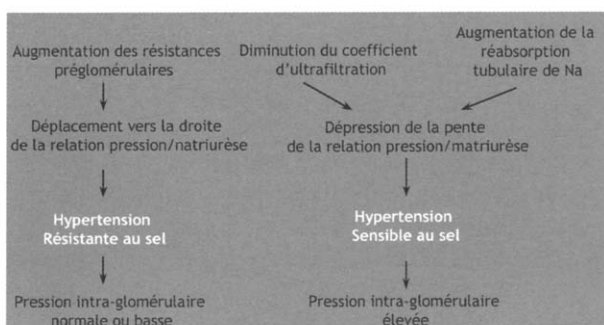


Figure 2 Sensibilité au sel et hypertension glomérulaire.
Figure 2 Sensitivity to salt and glomerular hypertension.

Conclusions

La physiopathologie de la sensibilité au sel de la pression artérielle est complexe. La caractérisation des mécanismes moléculaires de plusieurs formes monogéniques rares d'hypertension artérielle sensible au sel a beaucoup focalisé l'attention sur les anomalies du transport du sodium survenant au niveau des segments distaux du néphron. Au cours des dernières années, de nombreuses évidences ont été apportées qui suggèrent que des anomalies du transport de sodium au niveau du tubule proximal contribuent également à la pathogenèse de l'hypertension artérielle et de la sensibilité au sel. Il serait cependant nécessaire de développer de nouvelles approches permettant d'évaluer la fonction du tubule proximal de manière plus précise et reproductible pour affiner encore plus notre compréhension clinique de ce concept souvent remis en question.

Références

- [1] Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control - its infinite gain! *Hypertension* 1990;16:725-30.
- [2] Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978;64:193-8.
- [3] Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986;8(II):II-127-II-134.
- [4] Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure : age and pressure change over time. *Hypertension* 1991;18:67-71.
- [5] Zoccali C, Mallamaci F, Cuzzola F, Leonardi D. Reproducibility of the response to short-term low salt intake in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14(12):1455-99.
- [6] Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake. Results from the DASH-sodium trial. *Hypertension* 2003;42:459-67.
- [7] Péchère-Bertschi A, Burnier M. Female sex hormones, salt and blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2004;17:994-1001.
- [8] Chioléro A, Wuerzner G, Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:452-8.
- [9] Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):431-40.
- [10] He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;38:321-5.
- [11] Manning RD Jr, Meng S, Tian N. Renal and vascular oxidative stress and salt-sensitivity of arterial pressure. *Acta Physiol Scand* 2003;179:243-50.

- [12] Bragulat E, de la Sierra A. Salt intake, endothelial dysfunction, and salt-sensitive hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4(1):41-6.
- [13] Svetkey LP, McKeown SP, Wilson AF. Heritability of salt sensitivity in black Americans. *Hypertension* 1996;28(5):854-8.
- [14] Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC, Daugherty SA. Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *Am J Epidemiol* 1987;126:822-30.
- [15] Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt-sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349(9062):1353-7.
- [16] Beeks E, Kessels AGH, Kroon AA, van der Klauw mm, de Leeuw PW. Genetic predisposition to salt-sensitivity : a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:1243-9.
- [17] Ho H, Pinto A, Hall SD, et al. Association between the CYP3A5 genotype and blood pressure. *Hypertension* 2005;45:1-5.
- [18] Bochud M, Eap CB, Elston RC, Bovet P, Maillard M, Schild L, et al. Association of CYP3A5 genotypes with blood pressure and renal function in African families. *J Hypertension* 2006;24:923-9.
- [19] Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance : interaction between genetic and environmental factors. *Annual Rev. Physiol* 2002;64:877-97.
- [20] Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;23:545-56.
- [21] Doris PA. Renal proximal tubule sodium transport and genetic mechanisms of essential hypertension. *J Hypertens* 2000;18(5):509-19.
- [22] Biollaz J, Waeber B, Diezi J, Burnier M, Brunner HR. Lithium infusion to study sodium handling in unanesthetized hypertensive rats. *Hypertension* 1986;8:117-21.
- [23] Boer PA, Morelli JM, Figueiredo JF, Rocha Gontijo JA. Early altered renal sodium handling determined by lithium clearance in spontaneously hypertensive rats (SHR) : role of renal nerves. *Life Sci* 2005;76(16):1805-15.
- [24] Roos JC, Kirchner KA, Abernathy JD, Langford HG. Differential effect of salt loading on sodium and lithium excretion in Dahl salt-resistant and - sensitive rats. *Hypertension* 1984;6:420-4.
- [25] Zhu H, Sagnella GA, Dong Y, Miller MA, Onipinla A, Markandu ND, et al. Molecular variants of the sodium/hydrogen exchanger type 3 gene and essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(7):1269-75.
- [26] Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Dopamine and the kidney: a role in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;11:189-94.
- [27] Skrabal F, Herholz H, Neumayr M, Hamberger L, Ledochowski M, Sporer H, et al. Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. *Hypertension* 1984;6:152-8.
- [28] Weder AB. Red-cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *N Engl J Med* 1986;314:198-201.
- [29] Burnier M, Biollaz J, Magnin JL, Bidlingmeier M, Brunner HR. Renal sodium handling in patients with untreated hypertension and white coat hypertension. *Hypertension* 1994;23:496-502.
- [30] Chioloro A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000;36:631-7.
- [31] Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, Siani A, Trevisan M, Farinaro E, et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2157-64.
- [32] Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734-7.
- [33] Cappuccio FP, Strazzullo P, Siani A, Trevisan M. Increased proximal sodium reabsorption is associated with increased cardiovascular risk in men. *J Hypertension* 1996;14:909-14.
- [34] Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001;37(part 2):429-32.