

## Étude observationnelle de l'effet d'une substitution du NaCl par du NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®) dans l'alimentation des personnes âgées sur leurs paramètres tensionnels.

### *Observational study of the effect of substitution of NaCl by NaCl + 3 % chitosan (Symbiosal®) in the diet of the elderly on their blood pressure parameters.*

Allaert F.A.<sup>1</sup>, Caridad Milián Melero N.<sup>2</sup>

#### Résumé

**Objectif :** Confirmer, dans la pratique quotidienne, les résultats d'un précédent essai clinique randomisé en double aveugle et cross qui a démontré que le remplacement du NaCl par NaCl + chitosan 3 % diminue de manière significative la toxicité hypertensive du sel.

Des travaux antérieurs ont montré que le mécanisme impliqué pourrait être une chélation des ions Cl qui sont impliqués dans l'activation du système rénine angiotensine.

**Méthode :** Une étude observationnelle a été menée dans un centre de réadaptation pour personnes âgées dans lequel tous les aliments (pain, viande, poisson, légumes, dessert) sont produits par la cuisine locale et tout le sel NaCl traditionnellement utilisé a été remplacé par le sel Symbiosal®, c'est-à-dire par une combinaison de NaCl + 3 % chitosan selon un brevet spécifique.

Tous les patients hypertendus, ou non, ont été suivis à l'inclusion et tous les mois durant trois mois pour leur hypertension par le médecin en charge de leur suivi médical. Il était demandé au cuisinier de ne pas changer ses habitudes culinaires, notamment concernant le sel, pendant toute la période d'étude.

**Résultats :** L'étude porte sur 77 patients, âgés de 75,1 ± 8,0 ans, parmi lesquels 71,4 % étaient des femmes. Dans la population totale la PAS (mmHg) diminue de 130 ± 17 à l'inclusion à 123 ± 10 à 3 mois (-7,8 ± 8,5) (p < 0,0001).

#### Summary

**Objective:** To confirm in daily practice the results of a previous double blind cross over clinical trial which demonstrated that the replacement of NaCl by NaCl + chitosan 3% (according a specific patent process) significantly decreases the hypertensive power of the salt.

Previous work has shown that the involved mechanism could be a chelation of Cl ion which is involved in the renine angiotensine system.

**Method:** An observational study was conducted in a rehabilitation centre for elderly in which all foods (bread, meat, fish, vegetable, dessert) are produced by the local kitchen and all the salt NaCl traditionally used was replaced by the Symbiosal salt ie a combination of NaCl + 3 % chitosan according a specific patent.

All patients, hypertensive or not, were followed at inclusion and every month for their hypertension during three months by the medical practitioner in charge of their medical follow up. The cook was asked not to change his cooking habits and especially concerning the salt during all the study period.

**Results:** The study covers 77 patients, 75.1 ± 8.0 years old, among whom 71.4 % were women. In the total population SBP (mmHg) decreases from 130 ± 17 at inclusion to 123 ± 10 at 3 months (-7.8 ± 8.5) (p < 0.0001).

1. Chaire d'Évaluation Médicale des Allégations de Santé, ESC, F-21000 Dijon.

2. Centre de réhabilitation, Habana-Vieja, Cuba.

❖ Chez les 16 personnes dont l'hypertension n'était pas contrôlée à l'inclusion malgré le traitement antihypertenseur, elle diminue de  $156 \pm 18$  à  $136 \pm 12$  après 3 mois ( $-19,6 \pm 7,3$ ) ( $p < 0,0001$ ) et 68,5 % ont une hypertension désormais contrôlée.

Chez les personnes ayant une hypertension « limite » (entre 130 et 140 mmHg), la PAS diminue de  $135,7 \pm 3,1$  à  $123,2 \pm 4,9$  ( $-12,5 \pm 4,6$ ) ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusion :** Le remplacement du sel NaCl traditionnel par le NaCl + 3 % chitosan (Symbiosal®) réduit de manière significative la pression artérielle, ce qui démontre qu'une diminution de la toxicité hypertensive du sel peut être obtenue.

Ce résultat suggère qu'il pourrait être utilisé aussi bien dans le domaine d'un régime pauvre en sel chez un patient hypertendu, mais également dans la population générale, en complément de la recommandation d'une réduction de la consommation de sel.

**Mots-clés :** hypertension, chitosan, complément alimentaire.

❖ In the 16 persons whose hypertension was not under control at inclusion it decreases from  $156 \pm 18$  to  $136 \pm 12$  after 3 months ( $-19.6 \pm 7.3$ ) ( $p < 0.0001$ ) and among them 68,5% were controlled.

In the subject with limit hypertension (between 130 et 140) it decreases from  $135.7 \pm 3.1$  to  $123.2 \pm 4.9$  ( $-12.5 \pm 4.6$ ) ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** The replacement of the traditional salt NaCl by the NaCl + chitosan 3% appears to reduce significantly the blood pressure and contribute to demonstrate that a decrease of the hypertensive toxicity of the salt may be obtained.

This suggest that it could be used either in the field of a low salt diet in hypertensive patient but also in general population in addition to the recommendation of a salt reduction.

**Keywords:** hypertension, chitosan, food supplement.

## Introduction

Le caractère hypertenseur du sel est aujourd'hui très largement connu et l'ensemble des politiques de santé publique préconisées au niveau international recommande sa réduction dans l'alimentation [1, 2, 3].

Cette réduction se heurte hélas aux habitudes de consommation, aux traditions de préparations culinaires et au caractère hédonique lié à cet exhausteur de goût.

Durant des années, en complément ou en alternative à cette réduction de la quantité de NaCl consommée, ont été développés des substituts de sel et notamment de type sels de potassium KCl qui fondaient leur effet sur la tension artérielle par la réduction de la charge en sodium (Na) qui est l'élément le plus souvent incriminé dans l'effet hypertenseur du sel de table du fait de la charge osmotique liée au Na.

Les inconvénients de ces sels de potassium sont multiples : leur goût est loin d'être celui du NaCl, leurs propriétés physico-chimiques ne sont pas identiques, ce qui ne leur permet pas d'être de la même manière utilisés comme exhausteurs de goût, d'être utilisés dans la confection des aliments ou comme un conservateur des aliments, ce qui est un usage traditionnel.

Plus encore, les effets sur la réduction de l'hypertension ne semblent pas avoir été démontrés par des études contrôlées, randomisées, en double aveugle *versus* placebo.

Les positions scientifiques en sa faveur reposent sur l'absence de sodium, mais cet aspect néglige sans doute le fait que le  $\text{Cl}^-$  est également impliqué dans les phénomène d'hypertension, notamment au travers d'une activation de l'axe rénine-angiotensine [4, 5].

Face à cette situation et sans préjudice des positions médicales en faveur de la réduction du sel qui restent incontournables, une autre voie de recherche encore peu explorée consiste à tenter de diminuer la toxicité hypertensive du sel.

C'est cette voie alternative qui a été explorée en associant du chitosan en proportion de 3 % au sel de mer (NaCl) selon un procédé breveté « Symbiosal® ».

Un essai clinique randomisé, conduit en double aveugle et cross over, communiqué et publié au niveau international [6], a montré que chez des patients présentant une hypertension artérielle légère à modérée, auxquels était préconisée une réduction du sel ajouté (sel de table) à 3 g par jour, la consommation de NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®) plutôt que de NaCl permettait de réduire de manière plus significative la pression artérielle des personnes.

Cet essai clinique a montré que la toxicité hypertensive du NaCl a été diminuée et l'hypothèse du mode d'action expliquant cette diminution est celle d'un phénomène de chélation du chlore attesté par des études animales antérieures.

Cet aspect sera repris plus en détail dans la discussion de l'article.

Ce sel ajouté ne constitue cependant qu'une partie relativement faible de la consommation quotidienne de NaCl dont une grande partie est déjà incorporée dans la préparation des aliments et, dans une optique de prévention, c'est sur l'ensemble du sel contenu dans l'alimentation qu'il conviendrait d'agir.

Afin de quantifier le bénéfice qui pourrait être obtenu d'une substitution totale du NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®) au NaCl dans une population à risque tensionnel, cette étude a évalué en condition observationnelle l'évolution des paramètres tensionnels d'une population de personnes âgées vivant en institution et dont le sel de préparation des aliments comme le sel surajouté a été durant 3 mois remplacé par du Symbiosal®.

## Matériel et méthodes

### Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de décrire à trois mois l'évolution des paramètres tensionnels d'une cohorte de personnes âgées sous l'effet d'une substitution du NaCl par du NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®) dans l'ensemble de l'alimentation (sel de préparation alimentaire et sel ajouté).

Ses objectifs secondaires étaient de contribuer à évaluer le tolérance de cette substitution alimentaire sur les paramètres biologiques suivis trimestriellement chez ces patients, à savoir l'ionogramme sanguin, la créatininémie, la clairance à la créatinine, la glycémie et le bilan lipidique : cholestérol total, HDL et LDL cholestérol, triglycérides.

Ils comportaient également l'évaluation de la satisfaction des patients à l'égard du goût des aliments salés par du NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®) au lieu du NaCl.

### Nature de l'étude

Pour évaluer les effets qui pourraient être attendus d'une utilisation généralisée du Symbiosal®, l'évaluation a été conduite sous la forme d'une étude observationnelle sur une cohorte de personnes âgées vivant en institution et dont le NaCl utilisé comme sel de table ou de préparation des aliments a été intégralement remplacé par du NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®).

Cette substitution totale du Symbiosal® au sel habituel a été rendue possible par le fait que, dans cet établissement, tous les aliments étaient préparés sur place depuis le pain jusqu'à l'ensemble des repas servis : entrées, plats, desserts.

### Critères de sélection des personnes et aspects éthiques

Le Symbiosal® est dûment enregistré comme nutriment à Cuba, ce qui permet son utilisation dans l'alimentation habituelle des personnes.

Toutes les personnes vivant dans l'établissement ont été dûment informées de l'étude préalablement à sa mise en œuvre. Aucune d'entre elles n'a témoigné de son opposition ni à participer à l'étude ni à ce que des informations les concernant soient utilisées sous une forme strictement anonyme pour évaluer l'impact du changement de sel alimentaire sur leurs paramètres tensionnels et biologiques suivis habituellement.

Afin de respecter les conditions observationnelles du suivi de la prise d'un aliment, aucun critère de non inclusion n'était prévu hormis le fait d'être affecté d'un trouble psychique ou neurologique susceptible d'affecter son entendement ce qui n'était le cas d'aucune des personnes vivant dans l'établissement.

### Critères d'évaluation

Le critère principal était l'évolution mensuelle durant trois mois des paramètres tensionnels mesurés à trois reprises séparés de 3 minutes en position de repos allongé avec un appareil homologué et après un repos initial de 10 minutes.

Les critères secondaires d'évaluation étaient les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque et les pathologies cardiovasculaires présentés par ces personnes, les paramètres suivis trimestriellement chez ces personnes, leur satisfaction à l'égard du goût des aliments salés par du NaCl + chitosan 3 % (Symbiosal®) au lieu du NaCl.

### Déroulement de l'étude

L'étude était réalisée lors des visites de suivi mensuel des personnes que réalise le médecin de l'établissement.

Les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents cardiovasculaires étaient recueillis à la visite initiale.

Les paramètres tensionnels étaient mesurés à l'inclusion, au premier, deuxième et troisième mois, les derniers paramètres biologiques disponibles étaient relevés à l'inclusion et lors du 3<sup>e</sup> mois.

Les patients reportaient leur appréciation de la saveur salée des aliments au terme du 3<sup>e</sup> mois.

### Analyse statistique

Les descriptions des patients ont été réalisées par moyennes, écarts types, médianes et quartiles pour les variables quantitatives et par effectifs et fréquences pour les variables qualitatives.

L'évolution des paramètres tensionnels des patients a été évaluée par des analyses de variances sur séries répétées.

Les comparaisons deux à deux entre la valeur à l'inclusion et les différents temps ont été faites par des tests de Student sur séries répétées.

| Groupe                     | Inclusion                            | 3 mois                              | Variation                           | Test de Student (Paired)               |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| Sodium (mmol/l)            | 145,1 ± 9,3<br>IC : [143 ; 147,2]    | 139,9 ± 4,7<br>IC : [138,8 ; 140,9] | -5,2 ± 6,1<br>IC : [3,8 ; 6,6]      | Value T : 7,4545<br>p-value : < 0,0001 |
| Potassium (mmol/l)         | 4,8 ± 0,9<br>IC : [4,6 ; 5]          | 4,2 ± 0,5<br>IC : [4,1 ; 4,3]       | -0,6 ± 0,6<br>IC : [0,4 ; 0,7]      | Value T : 7,7488<br>p-value : < 0,0001 |
| Chlore (mmol/l)            | 105,6 ± 13,7<br>IC : [102,5 ; 108,7] | 101,4 ± 3,6<br>IC : [100,6 ; 102,2] | -4,2 ± 11,7<br>IC : [1,6 ; 6,9]     | Value T : 3,1564<br>p-value : 0,0023   |
| Créatinine (μmol/l)        | 83,1 ± 25,2<br>IC : [77,3 ; 88,8]    | 77,3 ± 20,9<br>IC : [72,6 ; 82]     | -5,7 ± 12,7<br>IC : [2,9 ; 8,6]     | Value T : 3,9599<br>p-value : 0,0002   |
| Cl créatinine (ml/m)       | 57,7 ± 21,9<br>IC : [52,7 ; 62,7]    | 61,3 ± 21,7<br>IC : [56,4 ; 66,2]   | 3,6 ± 8,4<br>IC : [-5,5 ; -1,7]     | Value T : -3,7355<br>p-value : 0,0004  |
| Glycémie (mmol/l)          | 4,4 ± 1,1<br>IC : [4,2 ; 4,7]        | 4,3 ± 1,2<br>IC : [4 ; 4,6]         | -0,1 ± 0,8<br>IC : [-0,1 ; 0,3]     | Value T : 1,392<br>p-value : 0,168     |
| Acide urique (mmol/l)      | 377 ± 156,1<br>IC : [341,6 ; 412,4]  | 359,3 ± 138<br>IC : [328 ; 390,6]   | -17,7 ± 116,9<br>IC : [-8,8 ; 44,2] | Value T : 1,3285<br>p-value : 0,188    |
| Cholestérol total (mmol/l) | 4,7 ± 0,8<br>IC : [4,5 ; 4,9]        | 4,6 ± 0,9<br>IC : [4,4 ; 4,8]       | 0,1 ± 0,7<br>IC : [0 ; 0,3]         | Value T : 1,8364<br>p-value : 0,0702   |
| Triglycéride (mmol/l)      | 1,4 ± 0,8<br>IC : [1,2 ; 1,5]        | 1,1 ± 0,6<br>IC : [1 ; 1,3]         | -0,2 ± 0,5<br>IC : [0,1 ; 0,3]      | Value T : 4,0232<br>p-value : 0,0001   |

**TABEAU 1 : Évolution du ionogramme sanguin.**

Les évolutions dans le temps des variables quantitatives intragroupes ont été réalisées par des tests de t sur séries répétées, les comparaisons intragroupes des variables qualitatives par des tests du Chi2 de MacNemar (ou Bowker), et les variables ordinales par des tests de rang de Wilcoxon.

Le seuil de signification statistique était fixé à alpha = 0,05.

Les données ont été enregistrées sur capture system, logiciel agréé, et analysées avec SAS version 9.3.

### Justification des effectifs

78 personnes étaient requises pour évaluer l'évolution des paramètres tensionnels et mettre en évidence une différence de 10 mmHg des paramètres tensionnels au risque alpha = 0,05 sur un test sur séries répétées avec un écart type de 30 et une puissance (1-B) de 90 %.

Le calcul du nombre de volontaires nécessaires a été effectué sur le logiciel Nquery Advisor (version 6.01).

## Résultats

79 personnes ont été incluses dans l'étude parmi lesquelles deux n'ont pas souhaité se rendre aux visites de suivi médical habituelles de l'établissement et ont été exclues de l'étude faute de données de suivi.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'analyse porte sur 77 personnes âgées en moyenne de 75,1 ± 8,0 ans dont 71,4 % étaient du sexe féminin.

Parmi elles, 28,6 % étaient en surpoids et 13 % présentaient une obésité.

Leur état général était jugé bon ou très bon pour leur âge de même que leur mobilité, à l'exception de 5 personnes qui utilisaient un fauteuil roulant.

Elles présentaient naturellement différents facteurs de risque cardiovasculaire parmi lesquels un diabète (15,6 %), une dyslipidémie (22,1 %), une hyperuricémie (23,4 %) et un tabagisme (27,3 %).

Près d'un tiers, 32,5 %, avaient des antécédents d'angor, 16,9 % d'accidents vasculaires et 9,1 % d'infarctus du myocarde.

Leurs pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD) moyennes étaient de 130,5 ± 17,0 mmHg et de 72,5 ± 8,5 mmHg et parmi elles 77,8 % étaient déjà traitées pour hypertension.

Il était demandé au cuisinier de l'établissement de ne pas changer ses habitudes culinaires concernant le sel pendant toute la période de l'étude.

Leurs paramètres biologiques sont décrits au **Tableau 1**.

### Évolution des paramètres tensionnels

Parmi l'ensemble des personnes incluses dans l'étude, 16 d'entre elles ont une hypertension insuffisamment contrôlée sous traitement au seuil 140/90 mmHg, et 61 ont des paramètres tensionnels en dessous de ces valeurs : 47 sous l'effet d'un traitement, 14 spontanément (en l'absence de tout traitement).

| Groupe                                           | inclusion    | 1 mois       | A                    | 2 mois       | B                       | 3 mois       | C                       | Anova D               |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|-----------------------|
| Hypertendu sous traitement (n = 16)              | 155,6 ± 18,2 | 147,6 ± 13,9 | -8 ± 5,5<br>< 0,0001 | 139,7 ± 12,4 | -15,8 ± 7,3<br>< 0,0001 | 136 ± 12,3   | -19,6 ± 7,3<br>< 0,0001 | p-value :<br>< 0,0001 |
| Non hypertendus ou HTA contrôlée (n = 61)        | 123,9 ± 8,5  | 123,8 ± 8,8  | -0,1 ± 6,1<br>NS     | 121,4 ± 7,8  | -2,5 ± 5,4<br>< 0,0001  | 119,1 ± 5,9  | -4,8 ± 5,7<br>< 0,0001  | p-value : <<br>0,0001 |
| Dont tension normalisée sous traitement (n = 47) | 125,3 ± 8,7  | 125,4 ± 9,3  | 0 ± 6,7<br>NS        | 122,8 ± 7,8  | -2,6 ± 5,6<br>< 0,01    | 120,0 ± 5,9  | -5,3 ± 6,1<br>< 0,0001  | p-value :<br>< 0,0001 |
| Dont patients non hypertendus (n = 14)           | 119,0 ± 5,9  | 118,4 ± 3,8  | -0,6 ± 3,6<br>NS     | 116,6 ± 5,9  | -2,3 ± 4,6<br>NS        | 116,0 ± 5,0  | -2,9 ± 3,6<br>< 0,01    | p-value :<br>< 0,01   |
| Analyse de sensibilité PAS (130-140)             | 135,7 ± 3,1  | 132,0 ± 5,7  | -3,7 ± 4,9<br>< 0,05 | 128,2 ± 5,7  | -7,5 ± 5,6<br>< 0,0001  | 123,2 ± 4,9  | -12,5 ± 4,6<br>< 0,0001 | p-value :<br>< 0,0001 |
| Global (n = 77)                                  | 130,5 ± 17   | 128,7 ± 13,9 | -1,7 ± 6,8<br>< 0,05 | 125,2 ± 11,6 | -5,3 ± 7,9<br>< 0,0001  | 122,6 ± 10,2 | -7,8 ± 8,5<br>< 0,0001  | p-value :<br>< 0,0001 |

**TABLEAU 2 : Évolution de la pression artérielle systolique.**

**A** : inclusion vs 1 mois. **B** : inclusion vs 2 mois. **C** : inclusion vs 3 mois. **D** : évolution globale

La pression systolique de l'ensemble des personnes vivant dans l'établissement a diminué progressivement, passant de 130,5 ± 17 à 122,6 ± 10,2, soit une diminution significative de -7,8 ± 8,5 (< 0,0001).

Cette diminution est très importante chez les sujets dont les paramètres tensionnels n'étaient pas normalisés par les traitements qui leur étaient prescrits le jour de l'inclusion et qui n'ont pas été modifiés durant la période d'observation, passant de 155,6 ± 18,2 à 136 ± 12,3, soit une diminution de -19,6 ± 7,3 (p < 0,0001).

Cette réduction des paramètres tensionnels permet à 4 de ces 16 personnes (25 %) d'avoir une tension artérielle normalisée à 1 mois, et ce nombre augmente à 11 à 2 mois et à 3 mois soit 68,5 %.

Une analyse de sensibilité a également été conduite chez les patients ayant une PAS « limite » comprise entre 130 et 140 mmHg et qui pourraient constituer une cible préférentielle dans une optique de prévention.

Chez ces patients, la pression systolique a diminué de 135,7 ± 3,1 à 123,2 ± 4,9, soit une diminution de -12,5 ± 4,6 (p < 0,0001).

On remarque également que chez les patients dont les paramètres tensionnels sont inférieurs à 140/90 mmHg soit parce qu'ils sont normalisés par leur traitement soit par ce qu'ils ne présentent pas l'hypertension, des diminutions significatives -4,8 ± 5,7 (< 0,0001) des paramètres tensionnels sont également relevées.

Ces différences sont plus importantes dans le premier cas (-5,3 ± 6,1 ; < 0,0001) que dans le second (-2,9 ± 3,6 ; < 0,01) en rapport avec des valeurs tensionnelles persistant à des niveaux initialement plus élevés chez les patients hypertendus traités. Le détail des évolutions tensionnelles au cours des mois et leurs variations sont données au **Tableau 2**.



**FIGURE 1 : Évolution de la pression artérielle systolique.**

La **Figure 1** illustre les variations des pressions artérielles systoliques de l'ensemble de la population, des patients hypertendus et des patients présentant une PAS « limite » entre 130 et 140 mmHg et la **Figure 2** le taux de normalisation chez les personnes présentant initialement une hypertension non normalisée.

La tension artérielle diastolique de l'ensemble des personnes à l'inclusion est de 72,5 ± 8,5 et l'effet de la consommation du Symbiosal® sur les paramètres tensionnels diastoliques est moins important que sur les pressions systoliques avec une réduction moyenne de -2,1 ± 7,1 (p < 0,05).

Des réductions comparables sont relevées dans les différents cas de figure analysés pour la pression systolique. Aucune variation significative des fréquences cardiaques n'a été relevée.



**FIGURE 2 :** Évolution du taux de normalisation chez les patients hypertendus sous traitement (n = 16).

### Analyse des critères secondaires

Le poids et l'IMC sont restés stables sur la période d'étude (**Tableau 3**).

Le suivi des électrolytes sanguins est donné au **Tableau 1** et montre des diminutions significatives ( $p < 0,001$ ) de la natrémie, de la kaliémie et de la chlorémie, de la créatininémie tandis que la clairance de la créatinine augmente.

La glycémie, l'uricémie, le cholestérol total restent stables tandis que les triglycérides diminuent également significativement ( $p < 0,001$ ).

Après un mois de consommation, les deux tiers des personnes (63,6 %) ont trouvé que leurs aliments avaient tout autant de saveur qu'auparavant, 27,3 % un peu moins de saveur, 7,8 % beaucoup moins de saveur et 1,3 % un peu plus de saveur.

Ces chiffres sont stables sur le trimestre de suivi (**Figure 3**). 9 personnes (11,8 %) ont éprouvé un événement cardiovasculaire sur la période de suivi en rapport avec des pathologies cardiovasculaires déjà présentes.

Aucun n'a présenté de caractère de gravité et n'a été attribué à la prise de Symbiosal®.

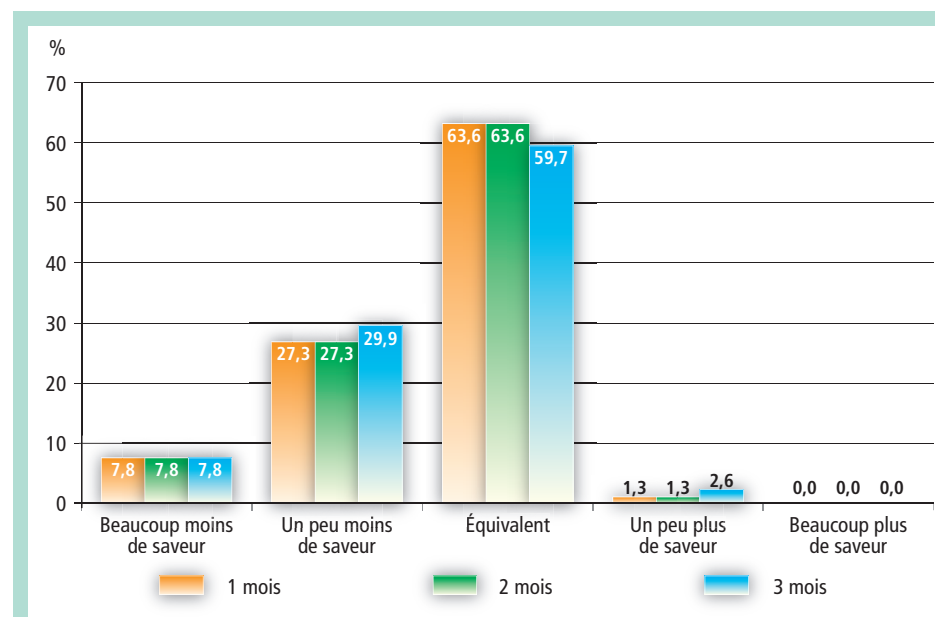
## Discussion

### Effet sur la pression sanguine

Les résultats de cette étude observationnelle de l'effet du remplacement total du NaCl par Symbiosal® (NaCl + chitosan 3 %) sur la pression artérielle des personnes âgées montre une diminution de  $130,5 \pm 17$  à  $122,6 \pm 10,2$  de la PAS sur l'ensemble de la population correspondant à une réduction significative de  $-7,8 \pm 8,5$  ( $< 0,0001$ ).

| Groupe                   | Inclusion                         | 3 mois                            | Variation                       | Test de Student (Paired)              |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Poids (kg) (n = 77)      | 62,5 ± 11,8<br>IC : [59,8 ; 65,2] | 62,6 ± 11,1<br>IC : [60,1 ; 65,1] | -0,1 ± 1,6<br>IC : [-0,5 ; 0,2] | Value T : -0,6155<br>p-value : 0,5401 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,6 ± 4,8<br>IC : [23,5 ; 25,7]  | 24,7 ± 4,5<br>IC : [23,7 ; 25,7]  | 0 ± 0,6<br>IC : [-0,2 ; 0,1]    | Value T : -0,6327<br>p-value : 0,5288 |

**TABLEAU 3 :** Évolution du poids et de l'IMC.



**FIGURE 3 :** Évolution de la satisfaction vis-à-vis de la saveur.

Ces résultats confirment ceux issus de l'essai clinique randomisé en double aveugle et cross over de Symbiosal® *versus* placebo [6] où une diminution statistiquement significative de  $8,7 \pm 10,8$  mmHg a été observée.

Cette réduction est encore plus importante chez les 16 sujets dont l'HTA n'était pas été contrôlée sous traitement et où une évolution de  $155,6 \pm 18,2$  à  $136 \pm 12,3$  a été rapportée, correspondant à une diminution de  $-19,6 \pm 7,3$  ( $p < 0,0001$ ), et ce sans modification de leur traitement antihypertenseur.

En raison de cette réduction des paramètres tensionnels, 4 des 16 personnes (25,0 %) avaient une pression artérielle contrôlée après 1 mois et leur nombre augmentait à 11, soit 68,5 %, après 2 et 3 mois, un chiffre comparable aux 76,2 % de personnes dont la tension artérielle était contrôlée dans le bras Symbiosal® de l'essai clinique précédemment cité [6].

Une analyse de sensibilité a également été menée chez des sujets présentant une HTA « limite », c'est-à-dire comprise entre 130 et 140 mmHg et qui pourrait être une cible privilégiée dans le cadre d'un programme de prévention. Chez ces sujets, la PAS a diminué, passant de  $135,7 \pm 3,1$  à  $123,2 \pm 4,9$  avec une réduction de  $-12,5 \pm 4,6$  ( $p < 0,0001$ ).

Il est à noter que ces réductions sont supérieures à celles observées dans l'essai clinique [6], ce qui peut être expliqué par le fait que, dans l'essai clinique, seul le sel ajouté a été remplacé par le Symbiosal® alors que dans la présente étude observationnelle, tout le sel utilisé pour la nourriture ou ajouté par les personnes l'a été.

Il est important de souligner, par ailleurs, que les réductions des pressions artérielles ne sont pas liées à une réduction du poids ou une diminution de l'IMC des personnes qui sont restés stables au cours de l'étude.

Concernant les électrolytes du sang, des réductions significatives de la natrémie, de la chlorémie, de la kaliémie et des taux plasmatiques de créatine ont été observées tout en restant dans les normes biologiques et, à l'inverse, une augmentation de la clairance de la créatinine a été reportée.

Ces variations supportent l'hypothèse que les effets de Symbiosal® pourraient être liés à des effets sur les électrolytes plasmatiques, en particulier en relation avec un blocage du chlore, tel que cela sera discuté ci-dessous.

### Mécanismes d'action

Les mécanismes qui sous-tendent cet effet de l'association du chitosan au NaCl sur la maîtrise des paramètres tensionnels ne sont pas encore clairement connus mais des études précédentes suggèrent des explications cohérentes.

Peu d'études ont mis en évidence l'effet du chitosan sur la tension artérielle des animaux et la plus pertinente est sans doute le travail de Kim [7] qui a étudié les changements de la PAS chez le rat spontanément hypertendu (SHR) en comparant l'évolution des PAS dans 4 groupes :

- un groupe recevant une alimentation normale,
- un groupe recevant une supplémentation en sel de 3 %,
- un groupe recevant une supplémentation en Symbiosal®,
- et un groupe recevant du Captopril (IEC).

Dans le groupe Captopril, on relevait une diminution significative ( $p < 0,001$ ) de la PAS, de même que dans le groupe Symbiosal®.

À l'inverse, dans le groupe recevant une supplémentation en sel, elle augmentait de manière significative.

Cette étude conclut qu'alors qu'une supplémentation en sel « standard » a augmenté la pression artérielle des rats spontanément hypertendus, la même supplémentation en Symbiosal® a réduit de manière significative la pression artérielle et de manière relativement comparable au Captopril.

La liaison du chitosan avec le Cl a été considérée comme jouant un rôle essentiel dans le résultat.

Ce résultat est à mettre en parallèle avec les études de l'effet des Chito-oligosaccharides sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et la rénine.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) est une dipeptidyl carboxypeptidase qui joue un rôle crucial dans la régulation de la pression sanguine, en permettant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine-II qui est un puissant vasoconstricteur, tout en inactivant la bradykinine vasodilatatrice, qui a un effet dépresseur sur le système rénine-angiotensine.

Ce puissant vasoconstricteur qu'est l'angiotensine II est également impliqué dans la libération de l'aldostérone qui contribue à son tour à augmenter la pression artérielle [8].

Le chitosan est un polymère partiellement désacétylé de la N-acétylglucosamine, qui est préparé par désacétylation alcaline de la chitine [9], un dérivé de l'exosquelette des crustacés et des arthropodes.

Les Chito-oligosaccharides (COS) sont des dérivés du chitosan (polymères polycationiques constitués principalement d'unités de glucosamine) qui peuvent être générés soit par hydrolyse chimique ou enzymatique du chitosan [10, 11, 12].

Récemment, les COS ont fait l'objet d'une attention particulière à des fins médicales [13] en raison de leur absence de toxicité et de leur capacité d'inhibition de l'ECA [14, 15].

Les COS inhibent l'activité de l'ECA en se liant spécifiquement au site actif de l'ECA et en entrant en compétition avec son substrat naturel [4, 5].

À la concentration de 5 mg/ml, l'activité inhibitrice de l'ECA et des COS est de 53,4 % [5], ce qui correspond à la même activité inhibitrice que celle du Captopril ( $57,94 \pm 1,33$  %).

Parmi les différentes combinaisons du chitosan au NaCl, l'adjonction de 3 % a montré le plus grand effet inhibiteur :  $40,01 \pm 0,14$  %.

À côté de l'ECA, la rénine joue également un rôle important dans le système rénine-angiotensine.

La rénine (ou angiotensinogénase) est une enzyme régulant le système rénine-angiotensine.

Elle coupe l'angiotensinogène en l'angiotensine I, qui est ensuite convertie en angiotensine-II par l'ECA.

Par conséquent, l'inhibition des effets de la rénine est également une cible intéressante pour la régulation de l'hypertension artérielle [15].

**Park et al.** [16] ont préparé différents types de COS ayant une activité inhibitrice de la rénine potentielle et les ont testés.

Les résultats montrent qu'un COS désacétylé à 90 % présente l'activité inhibitrice de la rénine la plus élevée avec une valeur de l'IC<sub>50</sub> de 0,51 mg/ml et agit comme un inhibiteur compétitif.

### Inhibition du pouvoir hypertenseur et liaison avec le Cl<sup>-</sup>

Certes traditionnellement l'augmentation de la pression artérielle liée à une consommation excessive de sel est expliquée par des augmentations des fluides corporels, du liquide extracellulaire et du volume plasmatique circulant et par des troubles de l'élimination de sodium.

De nombreux travaux étayaient le rôle majeur du sodium dans l'hypertension, mais d'autres, soutenant le rôle Cl<sup>-</sup>, ont été reportés.

**Okuda** [17] a montré que l'augmentation de pression sanguine après la consommation de sel était provoquée non seulement par le Na<sup>+</sup> mais aussi par le Cl<sup>-</sup>.

Son étude a utilisé des substances susceptibles de se lier spécifiquement au chlore, et en particulier le chitosan.

Ses résultats montrent que la quantité de chlorure dans les fèces a augmenté et que la pression artérielle a été réduite en parallèle, démontrant ainsi que le chlore intervenait dans la régulation de la pression artérielle.

**Vaitkevicius et al.** [18] ont également montré que le chlore induisait une vasoconstriction.

### Tolérance

Concernant la tolérance, aucun événement indésirable observé n'était spécifiquement lié au Symbiosal®.

Il est vrai qu'en raison de la relativement faible taille de l'échantillon de l'essai clinique précédent et de l'étude observationnelle, seuls des effets secondaires fréquents pouvaient être observés et que ceux-ci pouvaient donc avoir été sous-estimés.

La même remarque pourrait être faite pour pratiquement tous les essais cliniques de compléments alimentaires ou de médicaments.

Toutefois, contrairement à de nouveaux médicaments ou de nouveaux compléments alimentaires, le chitosan a été largement étudié sans qu'une toxicité particulière n'ait été reportée.

Une recherche sur Pubmed montre aujourd'hui des milliers de références bibliographiques sur ce produit et, rien que pour la seule année 2014, plus de 2 200 articles ont été publiés.

En outre, une allégation de santé a été donnée par l'EFSA à la consommation de 3 g par jour de chitosan pour réduire les concentrations de LDL.

Quand bien même les personnes consommeraient 10 g de Symbiosal® par jour, cela ne représenterait que 0,3 g de chitosan par jour, soit un dixième de la dose de l'allégation autorisée par l'EFSA [19].

On relève également que les baisses des électrolytes observées dans l'étude conduisent à des valeurs moyennes qui restent dans les normes.

### Effet sur le goût

Quant à l'effet sur le goût, il est également satisfaisant avec les deux tiers des personnes décrivant que la saveur de la nourriture était la même qu'avec le sel standard.

Bien que constituant déjà un bon résultat, ces deux tiers sous-estiment sans doute la similitude de goût : le Symbiosal® contient 97 % de sel standard et la possibilité que les gens puissent percevoir une baisse de 3 % est sujette à caution.

La principale explication de la perception d'un moindre pouvoir salant réside sans doute dans le fait que les personnes avaient été informées que l'étude portait sur un sel dont la toxicité hypertensive avait été potentiellement réduite. Peut-être ont-elles associé réduction de la toxicité du sel avec réduction de la quantité de sel ?

Par ailleurs, l'avantage pour les personnes et la préparation des aliments est que le Symbiosal® reste fondamentalement du NaCl et que, contrairement aux sels de substitution, il en garde toutes les propriétés physicochimiques, que ce soit en matière d'exhausteur de goût mais aussi de conservateur, ce qui est un aspect non négligeable de l'utilisation alimentaire du NaCl.

## Conclusion

Le remplacement du sel NaCl traditionnel par le Symbiosal® (NaCl + 3 % de chitosan) dans l'alimentation réduit de manière significative la pression artérielle et démontre qu'une diminution de la toxicité hypertensive du sel peut être obtenue.

Ceci suggère que le Symbiosal® pourrait être utilisé aussi bien dans le cas d'un régime pauvre en sel chez un patient hypertendu, que dans l'alimentation de la population générale, où il viendrait potentialiser la réduction de sel actuellement recommandée ?

« Manger moins de sel et un sel moins hypertenseur ».

Ces résultats confirment les résultats de l'essai clinique précédent et ouvrent un nouveau champ de recherches sur la réduction de la toxicité hypertensive du NaCl par des actions visant à inhiber l'effet hypertenseur de ses composants.

## Références

- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J. Hypertens.* 2007 ; 25 : 1105-87.
- Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, actualisation 2005, HAS.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2560-71.
- Huang R., Mendis Eresha, Kim S.K. Improvement of ACE inhibitory activity of chitoooligosaccharides (COS) by carboxyl modification. *Biorganic and medical chemistry* 2005 ; 13 : 3649-55.
- Park P.J., Je J.Y., Kim S.K. Angiotensin I Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Activity of Hetero-Chitoooligosaccharides Prepared from Partially Different Deacetylated Chitosans. *J. Agric. Food Chem.* 2003 ; 51 (17) : 4930-4.
- Allaert F.A. Double-blind, randomized, crossover, controlled clinical trial of NaCl + chitosan 3% *versus* NaCl on mild or moderate high blood pressure during the diet and lifestyle improvement period before possible prescription of an antihypertensive treatment. *Int. Angiol.* 2013 Feb ; 32(1) : 94-101.
- Kim H.L., Park S.M., Cho G.S., Kim K.Y., Kim I.C. Physicochemical Characteristics, Antimicrobial Activity, ACE Inhibitory Activity of Chitosan-salt, and Its Antihypertensive Effects. *Food Sc. Biotechnol.* 2010 ; 19(3) : 777-84.
- Li G.H., Le G.W., Shi Y.H., Shrestha S. Angiotensin I – converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins and their physiological and pharmacological effects. *Nutr. Res.* 2003 ; 24 : 469-86.
- Kim S.K., Nghiep N.D., Rajapakse N. Therapeutic prospectives of chitin, chitosan and their derivatives. *J. Chitin Chitosan* 2006 ; 11 : 1-10.
- Dou J.L., Tan C.Y., Du Y.G., Bai X.F., Wang K.Y., Ma X.J. Effects of chitoooligosaccharides on rabbit neutrophils *in vitro*. *Carbohydr. Polym.* 2007 ; 69 : 209-13.
- Jeon Y.J., Kim S.K. Continuous production of chitoooligosaccharides using a dual reactor system. *Process Biochem.* 2000 ; 35 : 623-32.
- Jeon Y.J., Kim S.K. Production of chitoooligosaccharides using ultrafiltration membrane reactor and their antibacterial activity. *Carbohydr. Polym.* 2000 ; 41 : 133-41.
- Kim S.K., Rajapakse N. Enzymatic production and biological activities of chitosan oligosaccharides (COS): A review. *Carbohydr. Polym.* 2005 ; 62 : 357-68.
- Hong S.P., Kim M.H., Oh S.W., Han C.H., Kim Y.H. ACE inhibitory and antihypertensive effect of chitosan oligosaccharides in SHR. *Korean J. Food Sci. Technol.* 1998 ; 30 : 1476-9.
- Wijesekara I., Kim S.K. Angiotensin-I-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors from Marine Resources: Prospects in the Pharmaceutical Industry. *Mar. Drugs* 2010 ; 8 : 1080-93.
- Park P.J., Ahn C.B., Jeon Y.J., Je J.Y. Renin inhibition activity by chito-oligosaccharides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008 ; 18 (7) : 2471-4.
- Okuda H. Role of chitosan in hypertension. *Tec. J. Food Chem. Chemicals* 1995 ; 118 : 33-8.
- Vaitkevicius H., Turner I., Spalding A., Lockette W. Chloride increases adrenergic receptor-mediated platelet and vascular responses. *Am. J. Hypertens.* 2002 Jun ; 15(6) : 492-8.
- Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to chitosan and reduction in body weight (ID 679, 1499), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 4663), reduction of intestinal transit time (ID 4664) and reduction of inflammation (ID 1985) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011 ; 9(6) : 2214.