

Microcirculation et hypertension artérielle

E. Vicaut

Laboratoire d'Etude de la Microcirculation, Hôpital F. Widal, Paris, France

Abstract

Microcirculation and Hypertension

A large part of the pressure gradient takes place in the microvascular network (which corresponds to vessels less than 150 microns in diameter). Most of the changes in the peripheral resistance associated with hypertension affect the microvascular network. From the brief review presented here, it appears that the functional characteristics of arterioles are significantly modified in hypertension. Sensitivity to numerous vasoconstrictive substances is increased. Local angiotensin converting enzyme activity is considerably higher, and endothelium-dependent dilation is lower, in genetically hypertensive animals than in control models. The myogenetic response, which represents the vasoconstriction of arterioles in response to a stepped increase in pressure, is also amplified by mechanisms dependent on both prostanoids and endothelin. Changes also affect the structure of the microvascular network. Morphological alterations in the arteriolar wall are not observed for all types of hypertension. Conversely, arteriolar and capillary rarefaction appears to be the most commonly observed change influencing the structure of the microvascular network. The first stage of rarefaction is functional and affects the number of vessels perfused but not the total number of vessels of the microvascular network. At this stage, potent dilators can induce a recruitment of microvessels, which may cancel the difference between the number of perfused vessels in hypertensive and normotensive animals. The second stage is the anatomical rarefaction corresponding to a decrease in arterioles and/or the total number or density of capillaries. Microvascular rarefaction has also been described in patients even in the early stages of hypertension. This led us to consider the microvascular network not only as one of the putative factors responsible for increased pressure but also as a key target of hypertension.

Consequently, antihypertensive drugs should be also assessed and differentiated in terms of their efficacy in preventing or reversing the microcirculatory damage associated with hypertension.

Résumé

Une part importante du gradient de pression dans l'arbre vasculaire est située dans la microcirculation. C'est aussi à ce niveau que sont localisés la plupart des mécanismes aboutissant à une augmentation des résistances périphériques au cours de l'hypertension. Les études expérimentales ont montré que les caractéristiques fonctionnelles des artéries étaient profondément modifiées dans la plupart des modèles d'hypertension. La sensibilité aux agonistes vaso-

constricteurs est augmentée. L'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine située dans la paroi des artéries est considérablement plus importante chez les animaux génétiquement hypertendus que chez les animaux témoins. Par ailleurs chez ces animaux, les mécanismes dilatateurs endothélium-dépendants sont diminués alors que des facteurs constricteurs d'origine endothéliale sont responsables d'une augmentation de la réponse myogénique. A ces troubles fonctionnels sont associées des modifications portant sur la structure du réseau microvasculaire. Les modifications d'épaisseur de paroi ne sont retrouvées que de façon inconstante. En revanche, une raréfaction d'abord fonctionnelle puis anatomique des artéries et des capillaires a été observée dans la plupart des modèles expérimentaux d'hypertension et dans plusieurs études chez l'homme. Ce phénomène réduit les capacités d'adaptation des conditions de perfusion aux modifications de demande métabolique des différents organes. Il témoigne du fait que la microcirculation est une cible de la maladie hypertensive. Les médicaments antihypertenseurs ne devraient donc pas seulement être appréciés sur la réduction des chiffres tensionnels mais aussi sur leur capacité à prévenir ou à corriger les modifications de structure du réseau microvasculaire.

Bien qu'il n'existe aucune limite formelle entre macro- et microcirculation, il est habituel de considérer que le réseau microvasculaire comprend l'ensemble des vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 150 microns. La partie artériolaire de ce réseau est constituée par une série d'embranchements successifs déterminant en général de 4 à 5 ordres artériolaires. Les artéries les plus proximales (dites de 1^{er} ordre) ont un diamètre de base de 80 à 120 microns et les plus distales (de 4^e voire de 5^e ordre) ont un diamètre d'environ une dizaine de microns (fig. 1). Chaque artéole terminale perfuse, en général, une dizaine de capillaires dont le diamètre varie de 3 à 7 microns.

Le réseau veinulaire est grossièrement symétrique par rapport au réseau artériolaire avec des veinules dont le diamètre est approximativement supérieur de 20% à celui des artéries de même ordre.

L'exploration de la microcirculation sur le patient a été longtemps limitée par des problèmes méthodologiques, mais on peut espérer que dans un avenir très proche, une étude extensive de la microcirculation chez le patient hypertendu sera rendue possible par de nouvelles techniques (échographie de contraste, tomographie par émission de positons, scanner associé à des produits de contraste etc....).

Toutefois, il faut constater qu'à ce jour, la plupart des données physiopathologiques mettant en évidence le rôle de la microcirculation dans l'hypertension ont été obtenues par des techniques de microscopie intravitale faite chez l'animal. Ce sont donc principalement ces résultats expérimentaux que nous présenterons ci-dessous.

1. La microcirculation et le gradient de pression dans le système cardiovasculaire

La part du gradient de pression hydrostatique due spécifiquement aux résistances du réseau microvasculaire par rapport à celle due aux artères situées en amont a fait l'objet de nombreux travaux. Chez des animaux normotendus avec une pression systémique proche de 100mm Hg, plusieurs équipes ont mesuré à l'entrée de la microcirculation des valeurs de pression de 50 à 70mm Hg,^[1,2] pouvant même s'élever jusqu'à 80 à 90mm Hg.^[3,4] Pour ces équipes, l'essentiel du gradient de pression paraît se situer à l'évidence dans la microcirculation proprement dite. A l'opposé, quelques auteurs ont mesuré des pressions de l'ordre de 40mm Hg à l'entrée de la microcirculation^[5] et ont donc assigné un rôle plus important aux petites artères situées immédiatement en amont du réseau

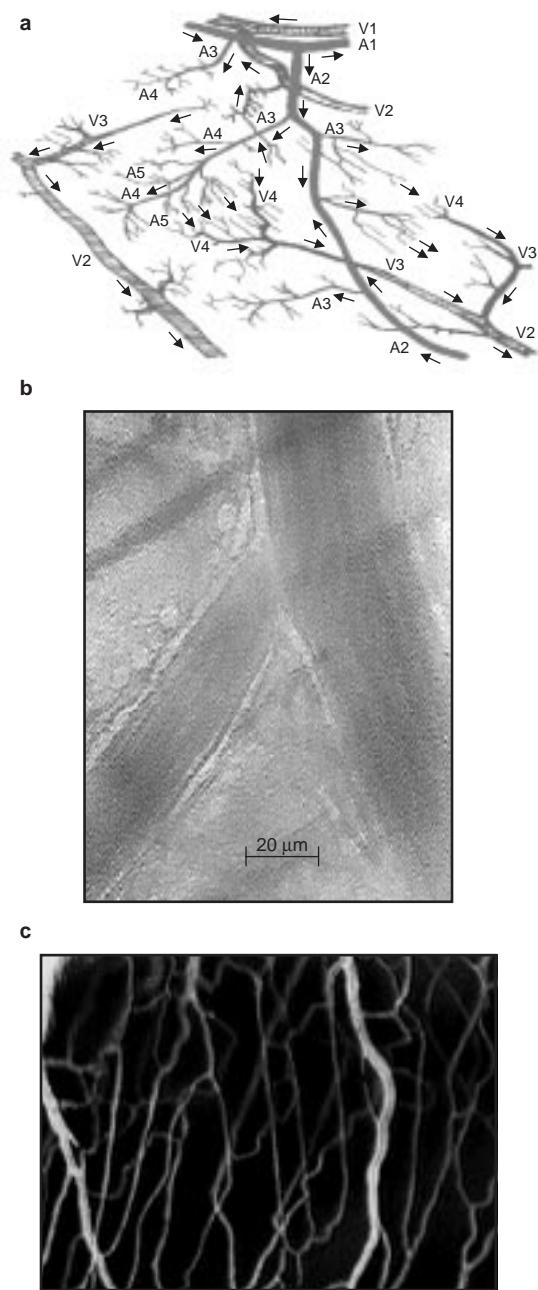


Fig. 1. Représentation schématique du réseau microvasculaire (a) [sur cette figure les capillaires ne sont pas représentés] et photographies (b) et (c) du réseau microvasculaire musculaire visualisé par microscopie intravitale. (b) Bifurcation artériolaire; (c) Réseau capillaire.

microvasculaire. Ces artères d'un diamètre compris entre 150 et 500 microns ont été appelées artères de résistance. En fait, en considérant l'ensemble des travaux sur ce sujet, les points suivants apparaissent clairement :

- la quasi totalité des résistances vasculaires est due au couple artères de résistance/artéries
- selon les réseaux considérés, la part relative des résistances vasculaires liée à chacun des éléments de ce couple peut varier
- au moins 50% du gradient de pression se situe dans la microcirculation proprement dite.

La part que prend l'élévation des résistances microvasculaires dans l'hypertension peut être estimée en considérant le rapport entre la pression mesurée à l'entrée du réseau microvasculaire et la valeur de la pression systémique. Plus ce rapport est élevé, plus la part de résistance située dans la microcirculation est importante par rapport à celle située en amont.

Comme chez l'animal normotendu, ce rapport dépend des organes considérés, mais il dépend aussi du type d'hypertension. Ainsi, chez des rats génétiquement hypertendus, des valeurs très hautes de ce rapport ont été mesurées dans la microcirculation musculaire (80%)^[2] pour 52% dans l'hypertension sodium-dépendante^[5] et intestinale (58%),^[1] pour 36% dans l'hypertension rénovo-vasculaire.^[6] Ainsi, le poids relatif des altérations strictement microcirculatoires ou portant sur les artères situées immédiatement en amont de la microcirculation peut différer selon l'étiologie de l'hypertension.

2. Mécanismes impliqués dans l'augmentation des résistances périphériques

Plusieurs types de mécanismes vont aboutir à une élévation des résistances périphériques. Pour en faciliter l'exposé, ces mécanismes seront décrits séparément dans les paragraphes suivants, mais il faut d'emblée souligner les très fortes synergies qui les relient.

2.1 Modifications de la réactivité vasculaire

Ces changements peuvent porter sur une amplification des stimuli ou des réponses vasoconstrictrices, ou, sur une diminution des stimuli ou des réponses vasodilatatriques.

2.1.1 Réponse aux substances vasoconstrictrices

Pour la plupart des substances vasoconstrictrices, il existe chez l'animal normotendu un gradient de sensibilité induisant des réponses plus fortes pour les artéries les plus distales. Chez l'animal hypertendu une augmentation de sensibilité à la plupart des substances vasoconstrictrices a été décrite et le gradient de sensibilité est le plus souvent amplifié. Ainsi la réponse à la norépinéphrine est largement augmentée chez le rat génétiquement hypertendu.^[7] On a pu aussi mettre en évidence une augmentation des réponses à l'angiotensine II, à la norépinéphrine, à la vasoressine et au potassium dans les jours qui suivent l'induction d'une hypertension rénovasculaire.^[8,9]

Quant à d'éventuelles modifications portant sur les voies de transduction et sur les mécanismes des transports ioniques, elles ont été clairement identifiées sur les macrovaisseaux d'animaux hypertendus,^[10] mais l'existence de ce type d'altération n'a pas été démontrée de façon formelle sur les microvaisseaux.

2.1.2 Le système rénine-angiotensine local dans la microcirculation

Il est maintenant bien connu que le système rénine-angiotensine (SRA) n'est pas seulement un système endocrine (rénine d'origine rénale, angiotensine d'origine hépatique, enzyme de conversion au niveau du poumon et circulant dans le sang) mais que ses différents éléments peuvent être générés ou activés dans de nombreux tissus et en particulier dans la paroi des grosses artères. La puissance de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur les plus petits vaisseaux nous a amené à rechercher l'existence d'un SRA local dans la paroi des artéries^[11] et à vérifier l'hypothèse que ce système local pourrait être modifié chez l'animal hypertendu. En fait, le SRA local microvasculaire s'est avéré beaucoup plus limité que celui des gros

vaisseaux.^[12] En effet, les caractéristiques suivantes ont pu être mises en évidence :

- Il n'existe pas d'angiotensinogène dans la paroi des microvaisseaux
- S'il existe une activité rénine locale, la rénine présente dans la paroi des artéries est d'origine rénale
- En revanche, l'activité de conversion de l'angiotensine I est extrêmement importante et se trouve considérablement amplifiée chez l'animal génétiquement hypertendu (fig. 2). Cette augmentation de production d'angiotensine II amplifie très certainement la réponse aux autres stimuli constricteurs (adrénergiques en particulier).

En plus de son activité propre, l'augmentation d'activité de l'enzyme de conversion contribue à une dégradation plus importante de la bradykinine.

2.1.3 Réponse endothélium-dépendante

L'altération de l'endothélium retrouvée à la fois chez les patients^[13] et chez les animaux hypertendus est un mécanisme supplémentaire contribuant à l'augmentation des résistances périphériques.

En effet, les facteurs dilatateurs d'origine endothéiale modulent l'effet des substances vasoconstrictrices. Une diminution de production de ces facteurs contribuera donc à amplifier tous les mécanismes vasoconstricteurs. Ce phénomène a été mis en évidence dans plusieurs modèles expérimentaux d'hypertension.

Ainsi, la dilatation endothéliale-dépendante à l'acétylcholine est inexistant sur les artéries cérébrales de rats souffrant d'hypertension génétique particulièrement sévère (souche stroke-prone).^[14] Dans cette même souche, on a pu montrer que les dilatations induites par l'adénosine (considérées comme indépendantes de l'endothélium) étaient comparables aux témoins normotendus. Un phénomène similaire a été décrit sur des artéries musculaires de rats souffrant d'une hypertension d'origine rénovasculaire. Sur des artéries coronaires de rats Dahl, l'altération des réponses endothéliales-dépendantes était légèrement différente puisque la dilatation à l'acétylcholine était préservée alors que la dilatation à la

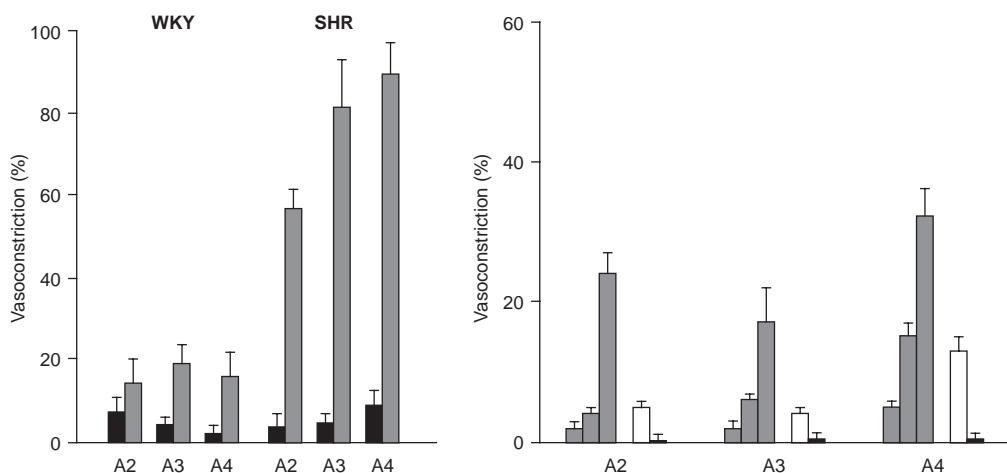


Fig. 2. A gauche : Réponse vasoconstrictrice à l'administration topique d'angiotensine I (0,1 nmol/ml) sur des artéries (2^e à 4^e ordre artériolaire, A2 à A4) de muscle cremaster de rat dont la perfusion normale a été remplacée par une perfusion de sérum physiologique (colonnes grises). Les animaux génétiquement hypertendus (SHR) ont des réponses beaucoup plus importantes que les animaux normotendus [Wistar-Kyoto (WKY)]. Comme dans ces expériences les réponses à l'angiotensine II ont été comparables et que le système rénine-angiotensine circulant a été exclu, la réponse plus marquée des animaux hypertendus à l'angiotensine I témoigne d'une activité de conversion locale plus importante. Cette activité locale est largement inhibée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (colonnes noires). A droite : Sur cette même préparation, l'administration d'angiotensinogène induit une constriction dose-dépendante (0,016, 0,16, 1,6 nmol/ml ; colonnes grises) témoignant d'une activité rénine locale. Cet effet est inhibé par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (colonnes blanches). Il est complètement absent lorsque l'expérience est réalisée 24 heures après bilanphrectomie (colonnes noires) des rats. Ceci démontre que la rénine contenue dans les artéries était d'origine rénale (d'après Vicaut et Hou, avec autorisation^[12]). Tous les résultats sont présentés en moyenne ± ESM.

bradykinine (qui dépend dans ces vaisseaux du cytochrome p450) était largement inhibée^[15] (fig. 3).

Une augmentation de production de facteurs constricteurs au cours de l'hypertension a été démontrée sur des artères mais, à notre connaissance, pas de façon directe sur les artéries. Toutefois, l'existence de changements de ce type au niveau des microvaisseaux est très probable car plusieurs mécanismes de rétrocontrôle négatif existent au niveau microvasculaire induisant une augmentation des facteurs endothéliaux constricteurs en cas de diminution de production des facteurs dilatateurs.^[16] De plus, certains travaux ont suggéré la possibilité d'une augmentation du stress oxydatif au niveau des cellules endothéliales microvasculaires. Si une telle modification était effectivement présente, elle pourrait favoriser la production de prostanoïdes constricteurs.

2.2 Amplification des mécanismes d'autorégulation

Il est bien démontré qu'une élévation de pression au niveau d'une artérite induit en réponse une vasoconstriction d'origine myogène. Ce phénomène est lié aux propriétés intrinsèques de la fibre musculaire lisse.

Quelle que soit la cause initiale de l'augmentation de pression, ce mécanisme myogène contribuera à la faire perdurer et à l'amplifier. Toutefois, l'amplitude de la réponse myogène est influencée par des mécanismes endocrines, paracrines ou nerveux. Ces mécanismes de régulation de la réponse myogène sont eux-mêmes perturbés dans l'hypertension et induisent une amplification de la réponse myogène. Cette amplification a été observée chez des rats génétiquement hypertendus. Les auteurs ont aussi pu montrer qu'elle était due à une augmentation de la production endothéliale

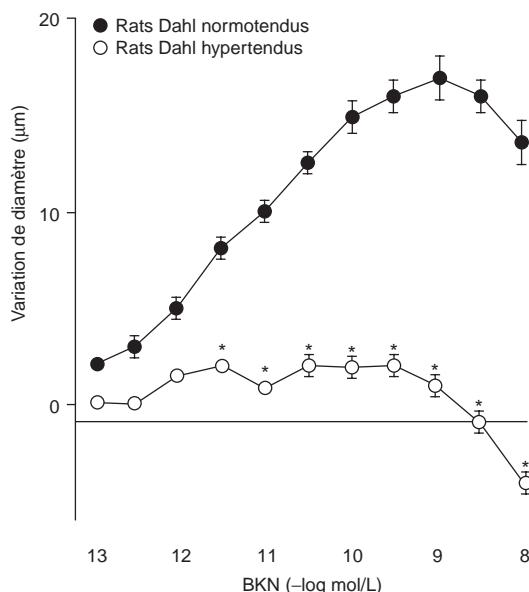


Fig. 3. La réponse à la bradykinine (BKN) des vaisseaux coronaires de rats hypertendus est presque complètement inhibée. Dans cette étude la réponse à l'acétylcholine n'était pas inhibée (d'après Gauthier-Rein et Rusch, avec autorisation^[15]). * Différence significative par rapport au groupe témoin. Tous les résultats sont présentés en moyenne \pm ESM.

d'endothéline et de prostaglandine H₂ chez ces animaux^[17] (fig. 4).

2.3 Modifications de structure

2.3.1 Epaisseur de la paroi artériolaire

Dans de nombreux modèles d'hypertension, des phénomènes importants de remodelage ont été décrits au niveau des macrervasSEAux. A l'opposé dans les artéries, une augmentation d'épaisseur de la paroi artériolaire n'a été retrouvée que de façon inconstante. Ainsi, elle a été décrite dans le muscle de rat hypertendu par coarctation aortique^[18] mais pas chez le rat génétiquement hypertendu.^[19] Chez le rat souffrant d'hypertension rénovasculaire, certains auteurs ont observé une augmentation d'épaisseur de la paroi sans augmentation de la surface.^[20,21] Chez ces animaux, une augmentation du rapport paroi/lumière a aussi été retrouvée dans les 2 mois suivant l'induction de

l'hypertension mais il a pu être montré qu'elle était liée davantage à une baisse de la capacité des artéries à élargir leur diamètre au cours de la croissance de l'animal, qu'à une augmentation de la masse vasculaire.^[20] Par ailleurs, dans la microcirculation intestinale du rat génétiquement hypertendu, l'épaisseur de paroi varie en sens opposé selon la localisation proximale ou distale de l'artéiole.

Quand elles sont présentes, les modifications de structure des artéries sont généralement considérées comme la conséquence de mécanismes dépendants du niveau de pression. Mais on peut noter que des épaissements de la paroi artériolaire ont aussi été retrouvés chez des rats dont l'hypertension était liée à une coarctation aortique et où le degré de pression au niveau de l'artéole étudiée n'était pas élevé (l'artéole étant située dans la partie inférieure de l'animal). Ces modifications étaient aussi présentes après sympathectomie, suggérant l'implication de mécanismes humoraux plus que de mécanismes nerveux dans les modifications de structure de paroi associées à l'hypertension.^[18]

2.3.2 Diamètre artériolaire dans les conditions basales

Des résultats contradictoires ont été publiés sur les modifications des diamètres artériolaires de base dans l'hypertension. Ainsi chez le patient hypertendu, certains auteurs ont décrit un rétrécissement des artéries et même des capillaires conjonctivaux,^[22-24] alors que d'autres n'ont retrouvé aucune modification voire même une légère augmentation de diamètre chez certains jeunes adultes présentant une hypertension modérée.^[25]

Chez l'animal, un rétrécissement artériolaire a été constamment retrouvé dans l'hypertension rénovasculaire^[20,21] et dans l'hypertension sodium-dépendante.^[26] Les variations du diamètre de base apparaissent plus inconstantes chez les animaux génétiquement hypertendus.^[27] Cependant, un certain nombre de biais méthodologiques doivent être pris en compte dans l'interprétation de ces résultats expérimentaux qui peuvent sembler contradictoires.

En effet, comme le signale Schmid-Schonbein, une diminution moyenne de seulement 13% du diamètre artériolaire est suffisante pour expliquer une augmentation de l'ordre de 50mm Hg de la pression systémique. Lorsque des modifications de densité des vaisseaux sont présentes (voir paragraphes suivants) une variation encore plus faible est suffisante. Or, compte tenu de l'hétérogénéité importante des diamètres artériolaires, des erreurs de mesure liées à l'irrégularité des parois artériolaires et des limites optiques de la microscopie intravitaire dans de nombreux tissus, il est très dif-

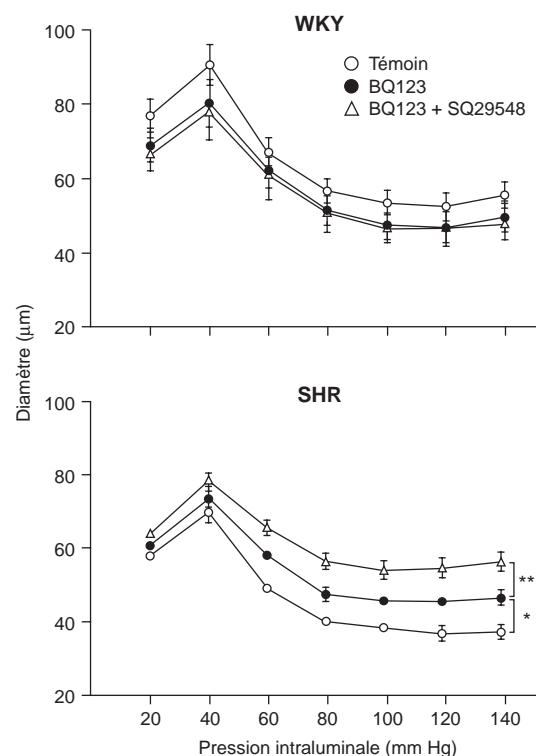


Fig. 4. Réponse myogénique d'artéries de rats hypertendus et témoins. En réponse à une augmentation de pression intraluminale, l'artéole présente une vasoconstriction: c'est la réponse myogénique. Cette vasoconstriction est amplifiée chez l'animal génétiquement hypertendu (SHR). L'amplification de la réponse est partiellement inhibée en présence d'un antagoniste des récepteurs au thromboxane A₂/prostaglandine H₂ (SQ29548) ou à l'endothéline (BQ123) [d'après Huang et al., avec autorisation^[17]]. Tous les résultats sont présentés en moyenne ± ESM. WKY = Wistar-Kyoto rats normotendus.

ficile techniquement de mettre en évidence des modifications aussi faibles des diamètres artériolaires de base.

Le tonus artériolaire basal est un paramètre dont l'évaluation pose moins de problèmes méthodologiques.

Il est défini comme la différence entre le diamètre de base d'une artéole et son diamètre lorsqu'elle est dans un état de vasodilatation maximale. Le plus souvent ce tonus est exprimé en pourcentage du diamètre maximal. Chez les animaux hypertendus comme chez les animaux normotendus, le tonus artériolaire est plus élevé pour les artéoles les plus distales. Chez les animaux hypertendus, on observe, dans la plupart des réseaux microvasculaires, une élévation de ce tonus artériolaire basal, que l'hypertension soit d'origine génétique ou rénovasculaire.^[28]

Toutefois, comme le suggère Hashimoto,^[20] il est possible que la contribution de l'élévation du tonus basal à l'élévation des résistances puisse varier au cours de l'évolution de l'hypertension. En particulier, la part que prend ce phénomène pourrait décroître lorsqu'apparaissent des changements de structure du réseau microvasculaire comme la réduction de densité de microvaisseaux que nous décrirons ci-dessous.

2.3.3 Densité artériolaire et capillaire : de la raréfaction fonctionnelle à la raréfaction structurale

La réduction du nombre de microvaisseaux augmente la résistance constituée par le réseau microvasculaire pris dans son ensemble.

Un défaut de croissance des artéoles ou des capillaires ou une atrophie de ces vaisseaux aboutiront à la raréfaction artériolaire ou capillaire qui contribuera au maintien de l'hypertension.

Chez des patients hypertendus, l'étude de la microcirculation conjonctivale a mis en évidence ce phénomène de raréfaction artériolaire aussi bien chez ceux dont l'hypertension était établie,^[23] que chez ceux qui présentaient des valeurs de pression situées aux limites de l'hypertension.^[29] Dans la microcirculation sous-unguiale, une raréfaction capillaire a également été mise en évidence.^[29,30]

Ce phénomène est retrouvé dans la microcirculation rétinienne^[31] et des mesures histologiques ont démontré qu'il existait dans le muscle strié, le myocarde et même l'estomac de patients hypertendus. Récemment une raréfaction capillaire modérée a été mise en évidence chez de jeunes adultes ayant une prédisposition familiale à l'hypertension.^[32]

Chez l'animal, une raréfaction artériolaire importante a été mise en évidence quelle qu'ait été l'origine de l'hypertension^[7,18,19,22,33,34]. Dans le cadre des études expérimentales utilisant la microscopie intravitaire et permettant donc une appréciation dynamique de la perfusion microvasculaire, il a été possible de distinguer très clairement deux phases du phénomène de raréfaction. La première phase est dite "fonctionnelle" et correspond à une raréfaction du nombre d'artéries perfusées sans qu'il y ait de modifications anatomiques. Les artéries existent donc toujours mais sont dans un état de constriction tel qu'aucune perfusion n'est possible en situation normale. Toutefois à cette phase, les artéries peuvent encore répondre à l'administration d'un puissant vasodilatateur et être de nouveau perfusées. Il existe donc à ce stade la possibilité d'un "recrutement" artériolaire qui peut restituer *ad integrum* la perfusion du tissu.

L'ensemble des mécanismes cités précédemment qui augmentent les réactivités vasoconstrictrices des artéries peut être impliqué dans cette phase fonctionnelle qui se traduit par la fermeture quasi complète de certaines artéries. Le rôle d'une hyperactivité sympathique dans cette phase fonctionnelle a été évoqué par certains auteurs qui ont démontré qu'une dénervation avait un effet plus important sur la possibilité de fermeture complète des artéries de rat génétiquement hypertendus que sur des rats normotendus.

Toutefois, il est peu probable que ce mécanisme soit le seul impliqué dans la raréfaction puisqu'une dénervation est loin d'empêcher totalement l'apparition d'une raréfaction fonctionnelle.^[33] On peut penser que d'autres mécanismes pouvant venir amplifier la vasoconstriction adrénnergique tels que l'augmentation d'activité de l'enzyme de

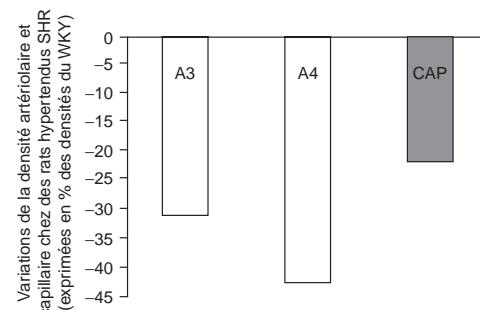


Fig. 5. Raréfaction artériolaire et capillaire observée par microscopie intravitaire chez des rats génétiquement hypertendus (SHR). Les nombres d'artéries et de capillaires mesurés par unité de surface sont exprimés en % de ceux mesurés chez le rat témoin normotendu (WKY) [Vicaut et al., données non publiées]. **A3** = artéries de 3^e ordre; **A4** = artéries de 4^e ordre; **CAP** = densité capillaire.

conversion artériolaire de l'angiotensine ou l'augmentation des réponses myogènes sont fondamentaux pour aboutir à la fermeture complète des artéries entraînant la raréfaction artériolaire fonctionnelle.

La deuxième phase de la raréfaction est anatomique. À ce stade, le nombre d'artéries perfusées est réduit, même si l'on administre un puissant vasodilatateur. Il y a une modification anatomique importante du réseau microvasculaire identifiable par des techniques de microscopie intravitaire mais aussi par des techniques anatomopathologiques. Cette raréfaction apparaît précocement dans les souches d'animaux génétiquement hypertendus où le nombre d'artéries peut être diminué de 25 à 40% pour des animaux de 3 à 4 mois (fig. 5). Mais elle apparaît aussi importante après 2 à 3 mois d'une hypertension rénovasculaire.

La possibilité que l'augmentation de pression puisse être la cause et non la conséquence de la raréfaction des microvaisseaux a été largement discutée. Plusieurs éléments viennent invalider cette hypothèse :

- dans de nombreux modèles expérimentaux d'hypertension, l'augmentation de pression systémique n'induit pas d'élévation de pression

au niveau des artéries distales (parce que les résistances artériolaires sont élevées). Or, il existe une raréfaction importante de ces artéries distales ainsi que des capillaires situés en aval.

- par ailleurs, une raréfaction artériolaire et capillaire a été également retrouvée dans le muscle cremaster chez le rat hypertendu par coarctation de l'aorte. Or, dans ce cas, la pression de perfusion au niveau du muscle n'était pas augmentée (en fait la pression mesurée au niveau de l'artère fémorale était même plus basse que chez les rats témoins).
- enfin, nous avons montré récemment que différents types d'antihypertenseurs ramenant de façon identique le niveau de pression systémique à la normale, ne prévenaient pas de la même façon la raréfaction artériolaire et capillaire.^[35]

L'implication du sodium a aussi été discutée dans la mesure où certains auteurs ont pu montrer qu'un apport exagéré de sodium pouvait induire une raréfaction indépendamment d'un effet vasopresseur.^[36,37] Toutefois, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de raréfaction dans des modèles d'hypertension sodium-dépendants.

Une autre hypothèse particulièrement intéressante, proposée par Struijker Boudier et al.,^[27] est celle d'un défaut d'angiogenèse au niveau artériolaire et capillaire associé à une hypertension génétique. Cette hypothèse n'a toutefois pas été encore totalement démontrée.

Malgré les nombreuses études faisant état de ce phénomène de raréfaction, peu d'auteurs ont décrit les modifications structurales ou ultrastructurales qui lui sont associées. Il faut donc souligner l'intérêt majeur de l'étude réalisée par Hansen-Smith et al.^[38] sur le muscle cremaster de rat rendu hypertendu par réduction rénale. Les auteurs ont pu mettre en évidence une dégénérescence portant à la fois sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Les modifications ultrastructurales observées étaient très semblables à celles que les auteurs avaient identifiées sur un muscle soumis à une ischémie. Cette similitude peut faire penser que des lésions hypoxiques très

localisées (dues à la fermeture des artéries dans la phase de raréfaction fonctionnelle) pourraient être la cause de ce processus dégénératif.

Contrairement à ce qui est observé après une ischémie aiguë, aucune réponse phagocytaire n'est observée dans l'hypertension. Les auteurs émettent l'hypothèse que dans le cas de l'hypertension, la dégénérescence des cellules microvasculaires arrive de façon trop progressive pour induire un phénomène de phagocytose. Or celui-ci représente la première étape pour qu'un processus de "régénération" des structures lésées puisse se mettre en place. Son absence expliquerait donc pourquoi une telle régénération n'existe pas dans le cadre de l'hypertension et pourquoi des fermetures fonctionnelles et temporaires peuvent aboutir à une raréfaction permanente des microvaisseaux.

La possibilité de prévenir la raréfaction est très certainement un enjeu thérapeutique important. Certains antagonistes calciques et certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont d'ores et déjà pu faire la preuve d'un effet préventif sur la raréfaction artériolaire ou capillaire myocardique.^[39,40] Dans plusieurs séries expérimentales, notre équipe a montré que les IEC pouvaient largement prévenir la raréfaction artériolaire et capillaire au niveau musculaire chez les animaux hypertendus.^[35] Un effet de prévention ciblé sur la raréfaction capillaire a aussi été retrouvé avec un diurétique aux propriétés relativement spécifiques (l'indapamide). Dans une large mesure ces effets préventifs sur la raréfaction sont indépendants de l'effet vasopresseur.

3. Hypertension et rhéologie

C'est au niveau microvasculaire que les altérations des propriétés rhéologiques du sang ont le plus de conséquences sur la perfusion. Plusieurs modifications des caractéristiques des membranes érythrocytaires ont été mises en évidence chez des patients hypertendus, en particulier une réduction de leur déformabilité et une augmentation de leur agrégabilité.^[41,42] Une augmentation de la viscosité plasmatique et de l'hématocrite a été aussi rapportée.

Tous ces éléments peuvent participer à l'augmentation des résistances périphériques. Ils ont aussi très certainement un rôle délétère sur la "qualité" de la perfusion tissulaire en favorisant l'apparition de zones très localisées d'hypoperfusion dans le réseau microvasculaire.

4. Conclusion

La plupart des travaux cités ci-dessus ont été réalisés pour mettre en évidence le rôle de la microcirculation dans l'augmentation des résistances vasculaires aboutissant à l'élévation de la pression systémique. Nous voudrions souligner, pour conclure cette brève revue, que si la microcirculation a très certainement un rôle causal dans certaines formes d'hypertension, elle est aussi une cible privilégiée de cette pathologie. L'intégrité fonctionnelle et structurale du réseau microvasculaire est un paramètre essentiel pour l'apport d'oxygène aux tissus et plus encore pour l'adéquation des apports aux variations des demandes métaboliques. Quelle qu'en soit la cause initiale, si l'hypertension existe et est associée aux modifications fonctionnelles et structurales du réseau microvasculaire, il s'agit donc bien d'une pathologie tissulaire généralisée. De ce point de vue, il est clair que les thérapeutiques antihypertensives ne devraient pas seulement être évaluées en fonction de leur capacité à baisser la pression systémique mais aussi de leur capacité à prévenir les altérations fonctionnelles ou structurales de la microcirculation.

Il est certain que ces évaluations se heurtent encore à des difficultés méthodologiques d'exploration du réseau microvasculaire chez le patient. En effet, les modèles animaux ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques mais ils doivent être considérés avec prudence, tant il est vrai qu'il n'existe aucun modèle animal parfait de l'hypertension humaine. Les développements de l'utilisation de techniques de cartographies de perfusion par laser-Doppler ou même de techniques de visualisation optique chez le patient mais surtout l'amélioration considérable des techniques d'explorations ultrasonores en particulier l'échographie de contraste permettant

d'étudier la perfusion au niveau des artéries, et certaines nouvelles techniques radiologiques ou tomographiques permettent de penser que l'exploration de la microcirculation chez le patient hypertendu aura de très importants développements dans les prochaines années.

Références

- Bohlen HG. Intestinal microvascular adaptation during maturation of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1983; 5: 739-45
- Zweifach BW, Kovalcheck S, DeLano F, et al. Micropressure-flow relationships in a skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1981; 3: 601-14
- DeLano FA, Schmid-Schönbein GW, Skalad TC, et al. Penetration of the systemic blood pressure into the microvasculature of rat skeletal muscle. *Microvasc Res* 1991; 41: 91-110
- Zweifach BW, Lipowski H. Quantitative studies of microvascular structure and function. III. Microvascular hemodynamics of cat mesentery and rabbit omentum. *Circ Res* 1977; 41: 380-90
- Meininger GA, Harris PD, Joshua IG. Distributions of microvascular pressure in skeletal muscle of one-kidney, one-clip, two-kidney, one-clip and deoxycorticosterone-salt hypertensive rats. *Hypertension* 1984; 6: 27-34
- Boegehold MA. Effect of salt-induced hypertension on microvascular pressures in skeletal muscle of Dahl rats. *Am J Physiol* 1991; 260: H1819-H1825
- Bohlen HG. Arteriolar closure mediated by hyperresponsiveness to norepinephrine in hypertensive rats. *Am J Physiol* 1979; 5 (1): H157-H164
- Myers TO, Joyner WL, Gilmore FP. Angiotensin reactivity in the cheek pouch of the renovascular hypertensive hamster. *Hypertension* 1988; 12: 373-9
- Joyner WL, Mohama RE, Gilmore JP. Specificity of arginine vasopressin and angiotensin II for microvessels in the hamster cheek pouch after the induction of renovascular hypertension. *Microvasc Res* 1988; 35: 8-20
- Roskopp D, Dusing R, Siffert W. Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension. *Hypertension* 1993; 21 (5): 606-17
- Vicaut E, Hou X. Arteriolar constriction and local renin-angiotensin system in microcirculation. *Hypertension* 1993; 21 (4): 491-7
- Vicaut E, Hou X. The local renin-angiotensin system in the microcirculation of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 24 (1): 70-6
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7
- Mayhan WG, Faraci FM, Heistad DD. Impairment of endothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am J Physiol* 1987; 253: H1435-H1440
- Gauthier-Rein KM, Rusch NJ. Distinct endothelial impairment in coronary microvessels from hypertensive Dahl rats. *Hypertension* 1998; 31 (1 pt 2): 328-34
- Vicaut E, Hou X. Role of nitric oxide in microvascular control [abstract]. *J Vasc Res* 1998; 35: S2-5
- Huang A, Dong S, Koller A. Endothelin and prostaglandin H2 enhance myogenic arteriolar constriction in hypertension. *Hypertension* 1997; 30 (5): 1210-5

18. Plunkett WC, Overbeck HW. Arteriolar wall thickening in hypertensive rats unrelated to pressure or sympathoadrenergic influences. *Circ Res* 1988; 63 (5): 937-43
19. Chen IH, Prewitt RL, Dowell RF. Microvascular rarefaction in spontaneously hypertensive rat cremaster muscle. *Am J Physiol* 1981; 241: H306-H310
20. Hashimoto H, Prewitt RL, Efaw CW. Alterations in the microvasculature of one-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol* 1987; 253: H933-H940
21. Wang DH, Prewitt RL. Captopril reduces aortic and microvascular growth in hypertensive and normotensive rats. *Hypertension* 1990; 15: 68-77
22. Landau J, Davis E. Capillary thinning and high capillary blood pressure in hypertension. *Lancet* 1957; 1: 1327-8
23. Harper RN, Moore MA, Marr MC, et al. Arteriolar rarefaction in the conjunctiva of human hypertensives. *Microvasc Res* 1978; 16 (3): 369-72
24. Korber N, Jung F, Kiesewetter H, et al. Microcirculation in the conjunctival capillaries of healthy and hypertensive patients. *Klin Wochenschr* 1986; 64 (19): 953-5
25. Sullivan JM, Prewitt RL, Josephs JA. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension* 1983; 5 (6): 844-51
26. Boegehold MA. Microvascular changes associated with high salt intake and hypertension in Dahl rats. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 12 (2): 143-56
27. Struijker-Boudier HAJ, LeNoble J, Slaaf DW, et al. Microcirculatory changes in cremaster muscle during early spontaneous hypertension in the rat. *Hypertension* 1988; 6: S185-S187
28. Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, DeLano FA, et al. Microvascular tone in a skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1987; 9: 164-71
29. Gasser P, Bühl FR. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens* 1992; 10 (1): 83-6
30. Draaijer P, De Leeuw PW, Van Hooff JP, et al. Nailfold capillary density in salt-sensitive and salt-resistant borderline hypertension. *J Hypertens* 1993; 11 (11): 1195-8
31. Wolf S, Arend O, Schulte K, et al. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 464-7
32. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1873-9
33. Prewitt RL, Chen IH, Dowell R. Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1982; 243: H243-H251
34. LeNoble J, Tangelde GJ, Slaaf DW, et al. A functional morphometric study of the cremaster muscle microcirculation in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 8: 741-8
35. Vicaut E, Hou X. Early onset angiotensin converting enzyme inhibition prevents arteriole and capillary rarefaction in muscle of spontaneously hypertensive rats [abstract]. *Am J Hypertens* 1994; 7: (4): 88A
36. Boegehold MA, Johnson MD, Overbeck HW. Pressure-independent arteriolar rarefaction in hypertension. *Am J Physiol* 1991; 261: H83-H87
37. Hernandez I, Cowley JRAW, Lombard H, et al. Salt intake and angiotensin II alter microvessel density in the cremaster muscle of normal rats. *Am J Physiol* 1992; 263 (3 pt 2): H664-H667
38. Hansen-Smith F, Greene AS, Cowley Jr AW, et al. Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 922-8
39. Turek Z, Kubat K, Kazda S, et al. Improved myocardial capillarisation in spontaneously hypertensive rats treated with nifedipine. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 725-9
40. Unger T, Mattfeldt T, Lamberty V, et al. Effect of early onset angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial capillaries. *Hypertension* 1992; 20 (4): 478-82
41. Leschke M, Vogt M, Motz W, et al. Blood rheology as a contributing factor in reduced coronary reserve in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65 (14): 56G-59G
42. Razavian SM, Del Pino M, Simon A, et al. Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension* 1992; 20 (2): 247-52

Correspondance et réimpression : Pr E. Vicaut, Laboratoire d'étude de la Microcirculation, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Faubourg Saint-Denis, 75010 Paris, France.