

Modifications structurelles et fonctionnelles de la microcirculation dans l'hypertension

Influence du traitement pharmacologique

Enrico Agabiti-Rosei

Clinica Medica 2, Université de Brescia, Brescia, Italie

Abstract

Structural and Functional Changes of the Microcirculation in Hypertension: Influence of Pharmacological Therapy

The increased peripheral resistance in hypertension results from arteriolar vasoconstriction, increased media-to-lumen (M/L) ratio of small resistance arteries, and rarefaction (reduction in density) of microvessels. Numerous neurohumoral and hormonal factors are involved in causing structural and functional changes in the microcirculation in hypertension, including the renin-angiotensin-aldosterone system, remodelling of the extracellular matrix, increased growth of the smooth muscle cells of the media, and elevated collagen and fibronectin deposition. Although a wide variety of pharmacological agents can decrease blood pressure (BP) in hypertension, they vary in their ability to reverse structural and functional changes in the microcirculation. ACE inhibitors have consistently been shown to regress microvascular changes but findings with calcium antagonists have been variable and β -adrenoceptor blockers appear to have no effect. In studies with ACE inhibitors, improvements in the M/L ratio and endothelial function of small resistance arteries have been recorded in both animal models of hypertension and human subcutaneous arteries obtained by biopsy of gluteal tissue from patients with essential hypertension. Recent studies with the very low-dose combination of perindopril and indapamide have indicated that these agents act synergistically to restore normal microvascularisation and reverse capillary rarefaction in the coronary circulation of hypertensive rats, and normalise coronary blood flow reserve in humans with hypertension.

The additional benefit accruing from regression of structural and functional abnormalities in critical vascular beds such as coronary or renal circulations of patients with chronic hypertension may well become an important factor in selection of antihypertensive therapy, as complications such as ischaemic episodes and other target organ damage may be prevented and the BP-lowering effect of treatment may be extended such that it continues even after withdrawal. However, whether improvements in microcirculatory structure and function will be associated with improved morbidity and mortality outcomes in patients with chronic hypertension has yet to be firmly established.

Résumé

L'augmentation des résistances périphériques dans l'hypertension artérielle (HTA) résulte d'une vasoconstriction artériolaire, d'une élévation du rapport entre la média et la lumière (M/L) des petites artères résistives et de la raréfaction (réduction de densité) des microvaisseaux qui s'ensuit. De nombreux facteurs neurohumoraux et hormonaux sont à l'origine des modifications structurales et fonctionnelles observées au niveau de la microcirculation dans l'HTA. Le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier, intervient dans le remodelage de la matrice extracellulaire, l'hypertrophie des cellules musculaires lisses de la média ainsi que dans l'accumulation de collagène et de fibronectine. Bien qu'il existe de nombreuses molécules capables de diminuer la pression artérielle (PA) dans l'HTA, celles-ci diffèrent quant à leur capacité à corriger les modifications structurales et fonctionnelles de la microcirculation. Si les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ont montré leur capacité à faire régresser ces modifications microvasculaires, pour ce qui est des inhibiteurs calciques, les résultats sont variables, et les β -bloquants semblent pour leur part dénués d'effet. Dans des études réalisées avec les IEC, une amélioration du rapport M/L et de la fonction endothéliale des petites artères résistives ont été rapportées aussi bien sur des modèles animaux d'hypertension que sur les biopsies d'artères sous-cutanées de patients porteurs d'une HTA. De récents travaux entrepris avec l'association très faiblement dosée de perindopril et d'indapamide ont montré que ces molécules agissaient de manière synergique pour restaurer une microvascularisation normale et contrecarrer la raréfaction capillaire dans la circulation coronaire de rats hypertendus, et pour normaliser la réserve coronaire chez le patient hypertendu.

Il est possible que le surcroît de bénéfice apporté par la régression des anomalies structurales et fonctionnelles au niveau de lits vasculaires cruciaux comme la circulation coronaire ou rénale de patients hypertendus chroniques devienne un facteur important dans le choix d'une thérapeutique antihypertensive dans la mesure où des complications telles que des épisodes ischémiques et autres lésions des organes-cibles pourraient être prévenues. Par ailleurs, la réduction de la PA induite par le traitement peut se voir prolongée et se maintenir même après le sevrage médicamenteux. Toutefois, il reste à déterminer avec certitude si les améliorations de la structure et de la fonction microcirculatoires se traduiront chez les patients atteints d'hypertension chronique par une amélioration en termes de morbidité.

L'hypertension chronique s'accompagne couramment d'anomalies structurales des petites artères résistives dans la circulation.^[1,2] La média de ces vaisseaux s'épaissit et/ou leur lumière se réduit. Le degré de ces modifications semble être corrélé de façon significative avec le niveau d'hypertension.^[3] Les modifications structurales peuvent être à la fois liées à une adaptation à l'augmentation de la charge hémodynamique dans l'hypertension et/ou à un facteur impliqué dans sa pathogénèse, et elles peuvent contribuer aux com-

plications à long terme de cette affection.^[2,4,5] En conséquence, la régression des anomalies structurales au niveau de lits vasculaires cruciaux comme la circulation coronaire ou rénale apparaît comme un objectif intéressant pour le traitement antihypertenseur puisque, théoriquement, elle permettrait la correction d'un paramètre important de l'hypertension artérielle (HTA). Ainsi, en normalisant ces modifications microcirculatoires, le traitement antihypertenseur pourrait prévenir les rebonds de pression artérielle après l'arrêt du

traitement, possibilité qui a suscité un vif intérêt ces dernières années.

Le présent article est une revue de la littérature actuelle sur le rôle que jouent les modifications structurales et fonctionnelles au niveau de la microcirculation dans la pathogénèse de l'hypertension et de ses complications ainsi que sur la capacité de certaines classes d'antihypertenseurs, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) à faire régresser ces modifications.

1. Modifications structurales et fonctionnelles au niveau de la microcirculation dans l'hypertension

La survenue de l'HTA chez l'homme et dans les modèles animaux est associée à un dysfonctionnement endothélial vasculaire qui entraîne un déséquilibre entre vasoconstriction et vasodilatation. Les modifications structurales interviennent aussi bien dans les gros troncs artériels que dans les petits vaisseaux résistifs (c'est-à-dire les artères dont le diamètre de la lumière est de l'ordre de 100 à 400µm). Les modifications des gros vaisseaux, dues notamment à l'athérosclérose, participent à la constitution de la maladie athérombotique et jouent un rôle majeur dans la pathogénèse des complications à long terme de l'hypertension ; les modifications du système vasculaire résistif provoquent une augmentation de l'épaisseur de la média et/ou une réduction du diamètre de la lumière des vaisseaux, ce qui se traduit par la fermeture des artérioles (artérioles "fantômes") et enfin, par leur disparition.^[1,6] Cette baisse de densité des microvaisseaux périphériques, qui se produit tant pour les capillaires que pour les artérioles, est connue sous le nom de raréfaction. Elle implique des processus apoptotiques, aboutissant à une réduction de la réserve vasculaire et à un moindre débit sanguin irriguant les tissus, ce qui entraîne un risque accru de complications du type épisodes ischémiques et autres lésions d'organes-cibles.^[2,4,7] La raréfaction vasculaire contribue également au maintien de résistances périphériques élevées dans l'hypertension.^[8]

Les études disponibles sur les modifications de la microcirculation dans l'hypertension laissent donc entrevoir un rôle important de celles-ci à la fois dans la survenue et le maintien des dysfonctionnements d'une part, et dans sa pathogénèse d'autre part. Les modifications vasculaires résultent aussi bien d'un remodelage hypertrophique dans lequel la croissance cellulaire accrue entraîne une augmentation de l'épaisseur et de la surface de section de la média, que d'un remodelage eutrophique où la lumière des vaisseaux et leur surface externe sont diminuées mais où la surface de section de la média est inchangée, avec, en conséquence, une élévation du rapport média sur lumière (M/L) des petites artères.^[11,9] Ces modifications entraînent des altérations de la mécanique des parois vasculaires (élasticité et capacité de distension réduites, rigidité augmentée) et une amplification des réponses vasoconstrictives qui contribuent à une augmentation du tonus vasculaire ayant pour effet d'accroître les résistances périphériques et de faire baisser la réserve de vasodilatation.

De nombreux facteurs neurohumoraux et hormonaux semblent être impliqués dans les modifications structurales des artères résistives dans l'hypertension. Les acteurs principaux de ces modifications sont le remodelage de la matrice extracellulaire, la croissance des cellules musculaires lisses de la média (en raison d'une stimulation par divers facteurs dont les peptides vasoactifs, le TGFβ₁ [facteur de croissance transformant] et d'autres facteurs de croissance) ainsi que le dépôt plus important de collagène et de fibronectine. Le système rénine-angiotensine-aldostérone semble jouer un rôle clé dans le développement de l'hypertrophie tant vasculaire que cardiaque, et un effet vasoconstricteur renforcé de l'angiotensine II a été observé sur les petites artères.^[10] La diminution de la production du monoxyde d'azote (NO) ou l'augmentation de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène qui piègent le NO contribuent également au dysfonctionnement endothélial et altèrent la réponse vasodilatatrice endothéliale-dépendante à l'acétylcholine, laquelle

s'est avérée très utile comme moyen d'évaluation de la fonction endothéliale à la fois dans les modèles animaux d'HTA et chez le patient hypertendu.

Ces observations sur le rôle de la microcirculation dans l'hypertension chronique montrent qu'en plus de la diminution de la pression artérielle (PA), la régression des modifications structurales et fonctionnelles microvasculaires devrait être considérée comme un des objectifs du traitement antihypertenseur. Du fait de la multiplicité des mécanismes en cause dans les changements structuraux microvasculaires, il est probable que différentes classes d'antihypertenseurs exercent des effets différents sur la neutralisation de ces modifications.^[2,11]

2. Effets des différents antihypertenseurs sur les modifications structurales et fonctionnelles microvasculaires dans l'hypertension

2.1 Etudes sur des modèles expérimentaux d'hypertension

Des études chez le rat spontanément hypertendu (SHR) ont montré des différences entre les antihypertenseurs dans leur aptitude à induire la régression des modifications structurales et fonctionnelles des artères résistives. Le tableau I résume les études portant sur les différentes classes d'antihypertenseurs et leur impact sur le rapport M/L au niveau de différentes petites artères (dont celles des circulations mésentérique, coronaire, fémorale et rénale). Le SHR constitue un modèle

Tableau I. Résultats des études montrant l'influence de différentes classes d'antihypertenseurs sur la régression des changements structuraux des petites artères résistives chez le rat spontanément hypertendu

Etude	Vaisseau	Médicament	Durée (sem.)	Effet sur le rapport M/L	Prévention de l'élévation de la PA après arrêt du traitement
Nyborg & Mulvany ^[13]	Mésentérique	Félodipine	8	Aucun	n.é.
Christensen et al. ^[3]	Mésentérique	Captopril, perindopril, hydralazine, isradipine, métoprolol	20	↓↓ avec le perindopril, ↓ avec le captopril, l'hydralazine et l'isradipine	Oui (avec les IEC)
Harrap et al. ^[14]	Mésentérique	Perindopril	4 à 8	↓	Oui, si traitement précoce
Adams et al. ^[15]	Mésentérique	Enalapril	5 à 10	↓	Oui, si traitement précoce
Lee et al. ^[16]	Mésentérique	Captopril	28 à 30	↓	n.é.
Gohlke et al. ^[17]	Mésentérique	Zabicipril, vérapamil	20	↓ avec le zabicipril (donné précocement)	Oui (partielle)
Rizzoni et al. ^[18]	Mésentérique	Nitrendipine	4 à 8	↓	Oui (partielle)
Thybo et al. ^[19]	Mésentérique, fémoral, cérébral, coronaire	Perindopril	20	↓	Oui, mais non dépendante de la dose
Shaw et al. ^[20]	Mésentérique, coronaire, fémoral, rénal	Lisinopril, D 8731 ^a	16	↓	n.é.
Rizzoni et al. ^[6]	Mésentérique	Fosinopril	6	↓	n.é.
Li & Schiffrin ^[21]	Mésentérique, coronaire, fémoral, rénal	Cilazapril, mibéfradil	14	↓	n.é.
Rizzoni et al. ^[9]	Mésentérique	Fosinopril	4 à 8	↓	Oui
Rizzoni et al. ^[10,22]	Mésentérique, cérébral, coronaire	Enalapril, losartan, candésartan	8	↓ (dans les artères mésentériques)	n.é.

a Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II.

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; M/L = média sur lumière ; n.é. = non étudiée ; PA = pression artérielle ; ↓ = diminué ; ↓↓ = nettement diminué.

animal d'hypertension essentielle chez qui les changements structuraux cardiovasculaires semblent dépendre, du moins en partie, de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, et chez qui il a été observé une augmentation des réponses des récepteurs rénaux à l'angiotensine II.^[6,12]

Alors que les IEC se sont constamment avérés capables de réduire le rapport M/L (tableau I),^[3,6,9,10,13-22] le métoprolol, un β -bloquant n'a exercé aucun effet de ce type.^[3] Les résultats obtenus avec les inhibiteurs calciques sont quant à eux variables (absence d'effet sur le rapport M/L dans certaines études,^[13,17] diminution ailleurs^[3,18,21]). Dans des études cherchant à évaluer l'effet du médicament étudié sur la PA après son arrêt, une persistance de l'effet antihypertenseur a été observée avec les IEC (tableau I). A titre d'exemple, dans le travail de Christensen et al.,^[3] les niveaux de PA moyens sont restés bas pendant 12 semaines après l'arrêt du perindopril et de l'énalapril, alors qu'une remontée rapide a été observée après l'arrêt du traitement par isradipine, hydralazine et métoprolol. Ces constatations suggèrent que les modifications structurelles vasculaires induites par les IEC pourraient avoir des effets cliniques particulièrement importants dans la réduction de la PA.

2.1.1 Effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sur la relation entre la pression artérielle systolique et le rapport média sur lumière et sur la fonction endothéliale des petites artères résistives mésentériques

Lors d'une étude sur les effets d'un IEC, le fosinopril, administré à doses élevées (hypotensives) et faibles (non hypotensives) sur la PA systolique et le rapport M/L dans les petites artères résistives mésentériques de SHR et de rats Wistar-Kyoto (WKY) témoins, il est apparu que le fosinopril induisait des modifications structurelles vasculaires à des doses dénuées d'effet antihypertenseur statistiquement significatif (figure 1).^[6] Alors qu'un traitement de 6 semaines par le fosinopril à forte dose a significativement réduit à la fois le rapport M/L dans les artères mésentériques et la PA systolique par rapport aux SHR non traités ($p < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement),

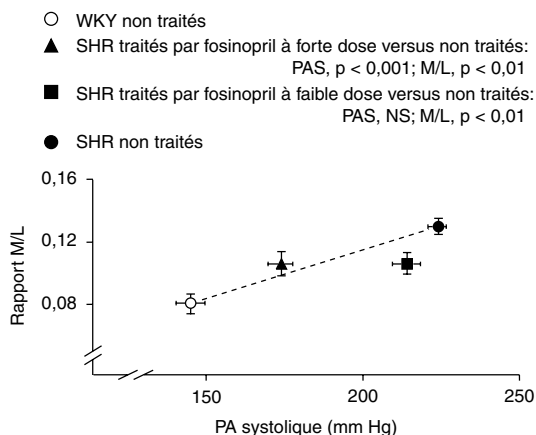


Fig. 1. Influence de l'inhibition de l'enzyme de conversion (fosinopril) à faible et à forte dose sur la relation entre la PA systolique (PAS) et le rapport média sur lumière (M/L) dans les petites artères résistives mésentériques de rats spontanément hypertendus (SHR) et de rats Wistar-Kyoto (WKY) témoins (d'après Rizzoni et al.,^[6] avec l'autorisation de Lippincott, Williams and Wilkins® 1995). A l'issue de 6 semaines de traitement, les SHR traités tant par la faible dose que par la forte dose de fosiopril ont montré une réduction statistiquement significative du rapport M/L, mais ce n'est qu'à la forte dose que la PA systolique a été significativement abaissée. Les barres indiquent l'écart type.

le fosiopril à faible dose n'a pas réduit la PA systolique de manière significative mais en revanche a induit une diminution statistiquement significative du rapport M/L des artères mésentériques ($p < 0,01$ par rapport aux SHR non traités).^[6]

L'effet de l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par le fosiopril sur la fonction endothéliale des artères résistives mésentériques a également été étudié en évaluant son impact sur la vasodilatation induite par l'acétylcholine (évalué par le pourcentage de baisse de la tension pariétale à diverses concentrations d'acétylcholine après précontraction des vaisseaux par 3×10^{-6} mol/L de noradrénaline).^[6] Par rapport aux SHR non traités, le fosiopril à faible dose n'a pas eu d'effet sur la relaxation endothélium-dépendante face à diverses concentrations d'acétylcholine, tandis que le fosiopril à forte dose permettait une amélioration significative de la réponse endothéliale à la concentration la plus

élevée d'acétylcholine (10^{-5} mol/L ; $p < 0,001$ par rapport aux SHR non traités). Ceci suggère la possible existence d'un bénéfice hémodynamique des IEC de spécificité moindre sur la fonction endothéliale qui ne serait pas dû à l'inhibition du système rénine-angiotensine.^[6]

2.1.2 Effet de l'association perindopril/indapamide sur la microcirculation coronaire

Deux études ont évalué l'effet d'une association faiblement dosée d'un IEC, le perindopril et d'un diurétique apparenté à la classe des thiazidiques, l'indapamide, sur les microvaisseaux coronaires.^[23,24] Chez le rat SHR de la souche ayant une prédisposition aux accidents vasculaires cérébraux (SP-SHR) traité pendant 8 ou 14 semaines par le perindopril (0,76 mg/kg/jour), l'indapamide (0,24 mg/kg/jour) ou une association des deux, chacun à la même posologie quotidienne, la densité capillaire coronaire (nombre de capillaires par mm^2) et le rapport entre la lumière et la média (rapport diamètre interne/épaisseur pariétale) des artérioles ont l'un comme l'autre été augmentés de façon significative par l'association Per/Ind par rapport aux témoins hypertendus non traités (figure 2).^[23] Dans des vaisseaux de taille équivalente, l'épaisseur artériolaire la plus importante a été retrouvée chez les témoins non traités, ceux traités par l'indapamide ou le perindopril à faible dose ont présenté une épaisseur moindre, alors qu'avec l'association Per/Ind, les parois artériolaires sont les plus minces.^[23] Le traitement en monothérapie par l'indapamide à faible dose a été sans influence significative sur la plupart des réponses microvasculaires mesurées, mais, en association avec le perindopril, il a paru accroître la réponse à ce dernier.

Des résultats comparables ont été rapportés dans une série d'expériences chez le rat Wistar porteur d'une hypertension rénovasculaire induite par néphrectomie unilatérale et sténose artérielle rénale (modèle "one kidney-one clip").^[24] A l'issue de 4 semaines de traitement par perindopril, indapamide ou l'association des deux aux mêmes posologies quotidiennes que dans l'étude chez le

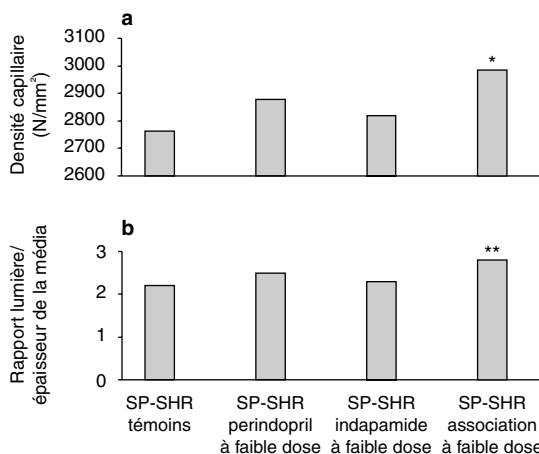


Fig. 2. Effets de 57 jours de traitement par le perindopril à faible dose (0,76 mg/kg/jour), l'indapamide à faible dose (0,24 mg/kg/jour) et une association de ces deux médicaments aux mêmes posologies quotidiennes sur (a) la densité capillaire coronaire (Modifié d'après Rakusan et al.^[23] Microvascular Research 2000; 59: 243-54. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Copyright© 2000, avec l'autorisation d'Elsevier) et (b) les rapports lumière/épaisseur de la média des artérioles chez le rat spontanément hypertendu ayant une prédisposition aux accidents vasculaires cérébraux (SP-SHR). Les deux valeurs ont été significativement augmentées par l'association à faible dose. * $p < 0,05$ par rapport aux témoins hypertendus ; ** $p < 0,01$ par rapport aux témoins hypertendus sous indapamide à faible dose.

SP-SHR, la normalisation aussi bien de l'hypertrophie cardiaque (rapport entre poids du cœur et poids du corps) que des densités capillaire et artériolaire (nombre par mm^2) dans la paroi myocardique gauche a pu être obtenue avec l'association Per/Ind (figure 3). En revanche, la monothérapie par perindopril à faible dose a réduit l'hypertrophie cardiaque et normalisé la densité artériolaire, mais n'a pas modifié de façon significative la faible densité capillaire, alors que la monothérapie par indapamide à faible dose a induit une diminution minime de l'hypertrophie cardiaque et normalisé la densité capillaire, mais n'a pas eu d'effet significatif sur la densité artériolaire.^[24]

Ces observations montrent que les deux composants de l'association faiblement dosée perindopril-indapamide agissent en synergie pour rétablir une microvascularisation coronaire normale et

faire régresser la raréfaction capillaire dans les modèles expérimentaux d'hypertension.

2.2 Etudes chez l'homme

Plusieurs études ont recherché les effets de différents antihypertenseurs sur la morphologie des petites artères chez des patients présentant une hypertension essentielle en pratiquant chez ceux-ci des biopsies de tissu sous-cutané glutéal et une dissection des microvaisseaux. Les médicaments étudiés en utilisant cette approche sont les suivants :

- des IEC : perindopril,^[4,25] lisinopril^[1] et cilazapril^[26,27]
- des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AAII) : losartan^[28] et irbesartan^[29]
- des inhibiteurs calciques : nifédipine^[5] et isradipine^[30]
- un β -bloquant : l'aténolol^[4,5,28,31,32]

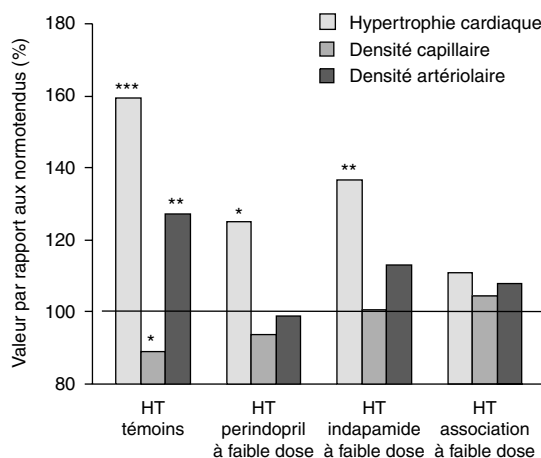


Fig. 3. Effets de 4 semaines de traitement par le perindopril à faible dose (0,76 mg/kg/jour), l'indapamide à faible dose (0,24 mg/kg/jour) et une association de ces deux médicaments aux mêmes posologies quotidiennes sur l'hypertrophie cardiaque et sur les densités artériolaire et capillaire dans la paroi myocardique gauche de rats hypertendus (HT) [d'après Levy et al.^[24]]. La ligne 100% correspond aux données obtenues chez des animaux témoins normotendus. Chez les rats hypertendus non traités, il y avait une nette hypertrophie cardiaque et des anomalies significatives des densités capillaire et artériolaire. L'association de perindopril à faible dose et d'indapamide à faible dose a normalisé les trois paramètres. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ par rapport aux témoins normotendus.

- une association d'aténolol avec un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide (avec amiloride).^[30]

Les études où des IEC ou des AAII ont été administrés pendant une durée comprise entre 9 et 36 mois ont systématiquement enregistré des baisses significatives du rapport M/L des petites artères de patients hypertendus par rapport soit aux valeurs avant traitement, soit aux hypertendus non traités (témoins).^[1,4,25-28,33] Dans les études avec des IEC qui comparaient les rapports M/L après traitement à ceux de sujets normotendus,^[25,26] des valeurs comparables ont été retrouvées, indiquant une normalisation de la structure artérielle sous l'influence du traitement par IEC.

De même, les études avec les inhibiteurs calciques nifédipine et isradipine ont également montré que le traitement par ces molécules pendant 9 à 12 mois ou plus permettait une réduction significative des rapports M/L des petites artères.^[5,30] En revanche, les travaux avec l'aténolol (β -bloquant) et l'association d'aténolol et d'hydrochlorothiazide-amiloride n'ont mis en évidence aucun effet significatif sur les rapports M/L après 9 à 24 mois de traitement avec ces schémas.^[4,5,26,28,30,32]

2.2.1 Effets des IEC et d'autres antihypertenseurs sur la fonction endothéliale des petites artères résistives

Les IEC induisent non seulement une normalisation des modifications structurales mais également une amélioration des caractéristiques fonctionnelles des petites artères dans l'hypertension. Dans une étude réalisée chez des patients porteurs d'une hypertension essentielle et d'une hypertrophie ventriculaire gauche, les effets après 3 ans de traitement par lisinopril (20 mg/jour \pm hydrochlorothiazide 12,5 mg/jour) sur la fonction endothéliale des artères résistives sous-cutanées glutéales ont été évalués en mesurant les modifications induites par l'acétylcholine sur la tension pariétale de vaisseaux précontractés par la noradrénaline, puis comparés à ceux de groupes similaires d'hypertendus non traités et de sujets normotendus (figure 4).^[1] Les pourcentages de

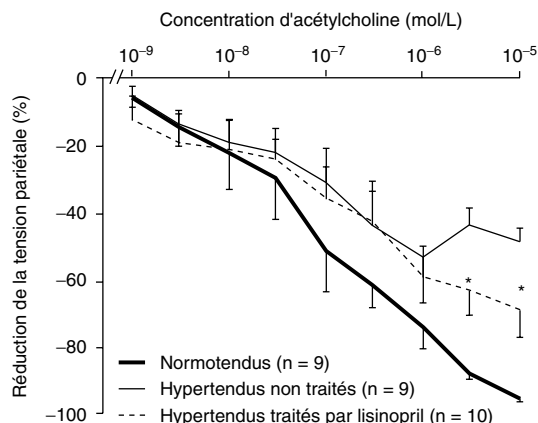


Fig. 4. Fonction endothéliale des petites artères résistives sous-cutanées, évaluée au moyen des pourcentages de baisse de la tension pariétale (après précontraction des vaisseaux avec 3×10^{-6} mol/L de noradrénaline) induits par diverses concentrations d'acétylcholine chez des patients porteurs d'une hypertension essentielle et d'une hypertrophie ventriculaire gauche qui ont été traités pendant 3 ans par lisinopril (20 mg/jour \pm hydrochlorothiazide 12,5 mg/jour) et dans des groupes comparables d'hypertendus essentiels non traités et de sujets normotendus (d'après Rizzoni et al.^[1] avec l'autorisation de Lippincott, Williams and Wilkins® 1997). Les valeurs présentées sont des moyennes \pm écart type. * $p < 0,05$ par rapport aux hypertendus non traités.

baisse de la tension pariétale aux deux concentrations les plus élevées d'acétylcholine étaient significativement supérieurs chez les patients traités par lisinopril par rapport aux hypertendus non traités ($p < 0,05$; figure 4), tout comme l'était le pourcentage de baisse chez les sujets normotendus par comparaison avec les hypertendus non traités ($p < 0,05$). Cette observation suggère une amélioration de la fonction endothéliale grâce au traitement par IEC.

Une étude comparant les effets d'un IEC, le cilazapril, et d'un β -bloquant, l'aténolol, sur la relaxation endothélium-dépendante induite par l'acétylcholine sur des petites artères qui avaient été précontractées par la noradrénaline, a fait état de résultats analogues.^[26] La figure 5 montre le pourcentage de contraction induite par la noradrénaline persistant à l'issue d'une relaxation induite par 10 μ mol/L d'acétylcholine chez des patients hypertendus avant et après 2 ans de traitement par cilazapril et aténolol. Les réponses vasodilatatrices

à l'acétylcholine observées chez les patients traités par cilazapril ne différaient pas significativement de celles de sujets normotendus, mais chez les patients sous aténolol, les réponses sont restées inchangées et étaient significativement plus faibles que celles observées chez les sujets normotendus ($p < 0,005$).

L'absence d'effet de l'aténolol sur la relaxation endothélium-dépendante induite par l'acétylcholine a également été signalée dans d'autres travaux comparant la fonction des artères résistives chez des patients hypertendus traités par cette molécule à celle de patients traités par l'inhibiteur calcique, la nifédipine^[5] et l'AAII, le losartan.^[29,32] Un traitement de 12 mois, aussi bien avec la nifédipine qu'avec le losartan, a normalisé la relaxation endothélium-dépendante induite par l'acétylcholine. En revanche, les réponses vasodilatatrices au niveau des artères résistives de patients traités par l'aténolol se sont montrées significativement plus faibles que celles des sujets normotendus.^[5,29,32]

2.2.2 Effet de l'association de perindopril et d'indapamide sur la réserve coronaire

L'influence sur la réserve coronaire d'un traitement par le perindopril et l'indapamide faiblement dosé a été étudiée chez des patients hypertendus

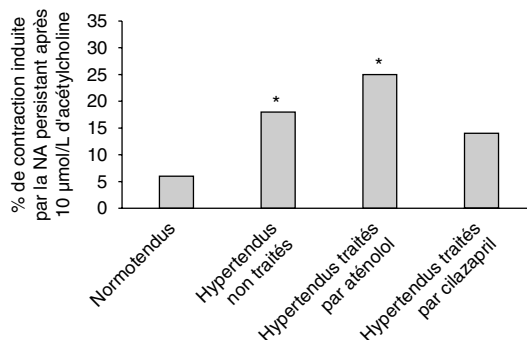


Fig. 5. Vasodilatation induite par l'acétylcholine chez des sujets normotendus et des patients hypertendus avant et après 2 ans de traitement soit par aténolol, soit par cilazapril. Les barres indiquent le pourcentage de contraction induite par la noradrénaline (NA) persistant dans les petites artères résistives après leur relaxation par 10 μ mol/L d'acétylcholine (d'après Schiffrin & Deng,^[26] avec l'autorisation de Lippincott, Williams and Wilkins® 1995). * $p < 0,05$ par rapport aux sujets normotendus.

bénéficiant de mesures des débits tissulaires myocardiques par tomographie par émission de positons (PET-scan).^[34] Chez cinq hypertendus nouvellement diagnostiqués, dont tous avaient une réserve coronaire à l'état initial réduite par rapport à celle des sujets normotendus, un traitement par l'association perindopril/indapamide faiblement dosée (2 mg/0,625mg par jour) administré pendant une durée de 6 mois a normalisé la réserve coronaire de quatre patients sur cinq. Globalement, la réserve coronaire (définie comme le rapport du débit coronaire après perfusion de dipyridamole au débit coronaire au repos) est passée, au bout de 6 mois de traitement par l'association perindopril/indapamide faiblement dosée, de $2,09 \pm 0,36$ à $4,89 \pm 2,58$ ($p < 0,056$). Cet effet positif de l'association laisse entrevoir un effet direct sur les modifications structurelles de la microcirculation coronaire habituellement constatées dans l'hypertension.^[34]

3. Conclusions

Les études actuellement disponibles de l'effet d'un traitement médicamenteux sur les modifications structurelles et fonctionnelles de la microcirculation dans l'hypertension artérielle montrent que plusieurs classes d'antihypertenseurs ont la capacité de faire régresser celles-ci, notamment les IEC, les AAI et, à un degré variable, les inhibiteurs calciques, mais non les β -bloquants, qui ne semblent pas pour leur part avoir d'effet bénéfique sur la microcirculation. Des améliorations du rapport M/L et de la fonction endothéliale des petites artères résistives ont été rapportées avec les IEC dans un certain nombre d'études aussi bien sur des modèles animaux d'HTA que dans des artères sous-cutanées humaines obtenues par biopsie de tissu glutéal de patients souffrant d'hypertension essentielle. Par ailleurs, cette efficacité antihypertensive des IEC a également été observée même après l'arrêt du traitement dans les modèles animaux. Il ressort de récentes études de l'association perindopril/indapamide faiblement dosée que ces principes actifs agissent de manière synergique pour rétablir une

microvascularisation normale et contrecarrer la raréfaction capillaire au niveau de la circulation coronaire du rat hypertendu. En outre, chez l'homme, l'association faiblement dosée de perindopril/indapamide a normalisé la réserve coronaire de patients hypertendus, ce qui laisse entrevoir un effet direct sur la neutralisation du remodelage de la microcirculation coronaire.

L'importance de ces observations en thérapeutique antihypertensive tient à la possibilité d'espérer un surcroît de bénéfice du choix de schémas thérapeutiques susceptibles de faire régresser les anomalies structurelles et fonctionnelles au niveau de lits vasculaires cruciaux comme la circulation coronaire ou rénale chez l'hypertendu permanent. Alors qu'il se dégage des essais cliniques du traitement de l'hypertension légère à modérée, un bénéfice évident du traitement antihypertenseur vis-à-vis de la prévention des accidents vasculaires cérébraux, démontrer l'existence d'un bénéfice dans le domaine de la prévention de l'ischémie myocardique s'avère plus difficile. La raison pourrait en être que le seul abaissement de la PA ne normalise pas nécessairement les vaisseaux structurellement modifiés au niveau de la microcirculation. Peut-être doit-on voir dans la correction de ces anomalies une condition préalable importante du rétablissement de la réserve vasculaire et, donc, de meilleures réponses à l'ischémie au niveau des lits vasculaires cruciaux.^[26] Il reste cependant à établir dans de futurs travaux si les améliorations de la structure et de la fonction microcirculatoires se traduiront par un progrès en termes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'hypertension permanente.

Notification

Aucune information n'a été apportée par les auteurs sur les éventuelles subventions ou sur les conflits d'intérêts potentiels concernant le contenu de cet article.

Références

1. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1997; 15 (2): 197-204

2. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40
3. Christensen KL, Jespersen LT, Mulvany MJ. Development of blood pressure in spontaneously hypertensive rats after withdrawal of long-term treatment related to vascular structure. *J Hypertens* 1989; 7 (2): 83-90
4. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 1): 474-81
5. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14 (10): 1247-55
6. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries. *Hypertension* 1995; 26 (1): 118-23
7. Gobe G, Browning J, Howard T, et al. Apoptosis occurs in endothelial cells during hypertension-induced microvascular rarefaction. *J Struct Biol* 1997; 118 (1): 63-72
8. Hansen-Smith FM, Morris LW, Greene AS, et al. Rapid microvessel rarefaction with elevated salt intake and reduced renal mass hypertension in rats. *Circ Res* 1996; 79 (2): 324-30
9. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Prolonged effects of short-term fosinopril on blood pressure and vascular morphology and function in rats. *Am J Hypertens* 1997; 10 (9 Pt 1): 1034-43
10. Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, et al. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32 (2): 305-10
11. Christensen KL, Mulvany MJ. Vasodilatation, not hypotension, improves resistance vessel design during treatment of essential hypertension: a literature survey. *J Hypertens* 2001; 19 (6): 1001-6
12. Kost Jr CK, Jackson EK. Enhanced renal angiotensin II subtype 1 receptor responses in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1993; 21 (4): 420-31
13. Nyborg NC, Mulvany MJ. Lack of effect of anti-hypertensive treatment with felodipine on cardiovascular structure of young spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 1985; 19 (9): 528-36
14. Harrap SB, Van der Merwe WM, Griffin SA, et al. Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure long-term. *Hypertension* 1990; 6: 603-14
15. Adams MA, Bobik A, Korner PI, et al. Enalapril can prevent vascular amplifier development in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 16 (3): 252-60
16. Lee RM, Berecek KH, Tsoporis J, et al. Prevention of hypertension and vascular changes by captopril treatment. *Hypertension* 1991; 17 (2): 141-50
17. Gohlke P, Stoll M, Lamberty V, et al. Cardiac and vascular effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition at subantihypertensive doses. *J Hypertens* 1992; 10 (6 Suppl.): 141-4
18. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Delayed development of hypertension after short-term nitrendipine treatment. *Hypertension* 1994; 24 (1): 131-9
19. Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, et al. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994; 23 (5): 659-66
20. Shaw LM, George PR, Oldham AA, et al. A comparison of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor antagonism on the structural changes associated with hypertension in rat small arteries. *J Hypertens* 1995; 13 (10): 1135-43
21. Li JS, Schiffrin EL. Effect of calcium channel blockade or angiotensin-converting enzyme inhibition on structure of coronary, renal, and other small arteries in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28 (1): 68-74
22. Rizzoni D, Porteri E, Bettoni G, et al. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on structural alterations and endothelial function in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 798-806
23. Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res* 2000; 59 (2): 243-54
24. Levy BI, Duriez M, Samuel JL, et al. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats: effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001; 14 (1): 7-13
25. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Normalization of resistance artery structure and left ventricular morphology with a perindopril-based regimen. *Can J Cardiol* 1994; 10 Suppl. D: 30-2
26. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 2): 699-703
27. Schiffrin EL. Correction of remodeling and function of small arteries in human hypertension by cilazapril, an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 Suppl. 2: 13-8
28. Park JB, Intengan HD, Schiffrin EL, et al. Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT(1)-receptor antagonist losartan in essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1 (1): 40-5
29. Schiffrin EL. Vascular changes in hypertension in response to drug treatment: effects of angiotensin receptor blockers. *Can J Cardiol* 2002; 18 Suppl A: 15-8
30. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Effect of antihypertensive treatment on cardiac and subcutaneous artery structure: a comparison between calcium channel blocker and thiazide-based regimens. *Am J Hypertens* 1998; 11 (3 Pt 1): 263-71
31. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P, et al. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor: comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens* 1995; 8 (3): 229-36

32. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101 (14): 1653-9
33. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q, et al. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002; 20 (1): 71-8
34. Mourad JJ, Hanon O, Prunier L, et al. Evaluation of coronary blood flow reserve in hypertensive patients treated with the

very low dose combination of perindopril/indapamide. *J Hypertens* 2002; 20 (4): S247

Correspondance et offprints: Professor *Enrico Agabiti-Rosei*,
Cattedra di Medicine Interne, Università di Brescia, c/o I
Medicina, Spedali Civili, 25100 Brescia, Italie.
E-mail: agabiti@master.cci.unibs.it