

HYPERTENSION ARTERIELLE ET RESISTANCES VASCULAIRES

J.M. Krzesinski (1), G Rorive (2)

RÉSUMÉ

L'anomalie hémodynamique caractéristique de l'hypertension artérielle est l'augmentation des résistances vasculaires. Ces résistances siègent principalement au niveau de petites artères et d'artéioles précapillaires de diamètre inférieur à 300 μ et sont le résultat de modifications essentiellement anatomiques. La média est de loin la couche la plus épaisse de la paroi de ces vaisseaux caractérisés, au stade d'hypertension chronique, par un rapport épaisseur de média sur lumière accru. Contrairement à l'animal hypertendu, cette modification est, chez l'homme, liée à un remodelage vasculaire (réarrangement cellulaire sans vraie hypertrophie ou hyperplasie), en relation avec une anomalie endothéliale (réduction de production de monoxyde d'azote, augmentation de production d'endothéline-1).

L'intérêt pour ces modifications structurelles réside dans l'espoir d'influencer favorablement ces lésions notamment par des traitements spécifiques. Récemment, une étude canadienne a rapporté qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, à même efficacité antihypertensive qu'un β -bloquant, était seul capable de normaliser les anomalies structurelles de la média et de corriger (partiellement) la dysfonction endothéliale caractérisant également l'hypertendu après 2 ans de traitement (étude chez l'homme, à partir de biopsies répétées de tissu sous-cutané, selon la technique proposée par les groupes de Heagerty et Mulvany).

Cette observation jointe aux données expérimentales et à quelques données humaines suggère que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion possèderaient bien des propriétés indépendantes de leur effet antihypertenseur permettant une correction des anomalies vasculaires dans l'hypertension. Ces travaux méritent cependant une confirmation sur un grand nombre de patients. Ils ont l'intérêt d'ajouter une note explicative pathogénique aux bénéfices déjà observés en épidémiologie dans la décompensation cardiaque, l'infarctus myocardique ou la protection rénale lors de l'utilisation de ces molécules.

Introduction

Sous le titre "Les changements vasculaires induits, chez l'homme, par l'hypertension artérielle (HTA) peuvent-ils être corrigés par un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, en l'occurrence le cilazapril ?", s'est tenue fin mars 95, une table ronde réunissant, sous l'égide du Comité Belge de Lutte contre l'Hypertension, quelques experts belges travaillant dans ce domaine.

Cette table ronde s'articulait sur la présentation des résultats obtenus par un groupe de recherche canadien, dirigé par le Professeur Schiffrin, à l'Université de Montréal. Ce dernier a publié (1, 2) des observations intéressantes et même provocantes sur les anomalies vasculaires, structurelles et fonctionnelles, rencontrées dans l'HTA constituée, au niveau de petites artères (composante musculaire lisse et endothéliale) et de leur réversibilité, par des mécanismes apparemment non liés au contrôle de la pression artérielle.

Pour ce groupe, le cilazapril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, normalise complètement, ou presque, les anomalies structurelles et fonctionnelles (restauration de la fonction endothéliale) liées à la maladie hypertensive humaine. Il n'en était pas de même pour un β -bloquant, en l'occurrence l'aténolol.

Ceci apporte des arguments supplémentaires en faveur d'un rôle cardioprotecteur important des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, à côté de leur propriétés antihypertensives, confortant ainsi des données observées chez l'animal d'expérience et dans la pratique clinique humaine après infarctus du myocarde ou lors de la décompensation cardiaque.

Il nous a paru intéressant de rapporter ces données pleines d'espoir quant à l'avenir de nos patients hypertendus et de les intégrer dans la polémique actuelle sur les anomalies vas-

culaires caractérisant l'HTA et leur correction après traitement antihypertenseur.

Ce travail peut s'inscrire dans les hypothèses expliquant notamment le faible bénéfice coronarien rencontré lors du traitement de l'HTA par β -bloquant ou diurétique, en comparaison avec l'impact très positif de ces traitements dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

Une explication possible serait que les anomalies vasculaires, particulièrement au niveau des artères coronaires, rencontrées dans l'HTA ne seraient pas corrigées lors du traitement.

L'artériopathie hypertensive

Cette traduction du vocable anglais "the arterial hypertensive disease" couvre un ensemble de lésions secondaires à l'augmentation de la pression artérielle ou à son étiologie.

Nous omettrons volontairement de cette énumération les anévrysmes de Charcot et Bouchard dont on fête le centenaire, les lésions de néphro-angiosclérose maligne et les relations entre hypertension et athérosclérose pour centrer l'exposé sur les lésions qui participent de la pathogénie de l'hypertension au stade chronique.

Les lésions diffèrent selon le niveau de l'arbre artériel. Leur connaissance chez l'homme reste incroyablement incomplète, l'essentiel de nos données provient de l'HTA expérimentale, en particulier chez le rat, dont il est loin d'être établi qu'elle constitue un modèle sans critique de l'HTA humaine.

L'HTA essentielle, à la phase initiale, se caractérise par une élévation du débit cardiaque avec des résistances vasculaires encore normales en valeur absolue (mais déjà augmentées au niveau de certains territoires vasculaires comme les reins). A sa phase chronique, le débit cardiaque est habituellement normal, la compliance vasculaire réduite et les résistances vasculaires augmentées (3). Dans l'HTA secondaire, le tableau peut être différent avec augmentation précoce des

(1) Spécialiste des Hôpitaux, Agrégé de Faculté, (2) Chargé de Cours et Chef de service de Néphrologie-Hypertension, Université de Liège, Département de Médecine.

résistances liées à une réduction du diamètre de la lumière vasculaire.

Les anomalies de la compliance portent principalement sur les grosses artères et sur les veines tandis que l'élévation des résistances est localisée au niveau des petites artères et de la microcirculation. Cette dernière composante, par son effet sur l'onde de réflexion, participe cependant aussi à la compliance.

L'aorte et les gros troncs artériels transforment, avec leurs caractéristiques élastiques, le flux sanguin discontinu en un flux continu. A leur niveau on observe une augmentation du diamètre de la lumière, un épaississement de la paroi et souvent une augmentation de la longueur, avec sinuosité des artères. Chez l'hypertendu, la compliance des grosses artères est réduite au niveau de l'aorte et de l'artère carotide, mais non au niveau de l'artère radiale (4). Chez l'animal, leur rigidité est accrue suite à l'épaississement de leur média dû à l'hypertrophie des cellules musculaires lisses sans augmentation de leur nombre ainsi qu'à une modification de la composition de la matrice extracellulaire: augmentation de collagène, de l'expression de la fibronectine, protéine de la matrice extracellulaire susceptible de modifier le phénotype des cellules musculaires passant d'un état contractile à un état sécrétoire, et parallèlement, diminution et fragmentation des fibres élastiques. L'ensemble de ces modifications est responsable d'une augmentation de la pression pulsée et n'est pas sans analogie avec les processus de vieillissement. Il s'ensuit une augmentation de la contrainte cardiaque et de la postcharge.

Les artères de moyen et de petit calibre exercent une fonction de distribution, et plus on s'éloigne du cœur, plus elles interviennent dans la résistance à la progression du sang, suite à une distensibilité de moins en moins bonne, à leur richesse en fibres musculaires lisses et à l'influence locale des terminaisons nerveuses. La pression diminue graduellement le long de cette partie de l'arbre artériel.

La partie du système circulatoire responsable de façon cruciale des résistances vasculaires est constituée d'artères de diamètre interne ne dépassant pas 300µm (les *artères dites résistives*), voire même inférieur à cette valeur (artérioles de résistance précapillaires de diamètre interne inférieur à 100µm).

Les changements structuraux au niveau de ces petites artères, chez l'homme comme dans les modèles animaux d'HTA génétique, consistent en un rapport épaisseur de la média sur diamètre de la lumière accru. Si, au niveau des petites artères et des grosses artérioles, l'augmentation d'épaisseur de la média paraît être due à une multiplication des cellules musculaires lisses (hyperplasie) (et ce contrairement aux grosses artères où l'hypertrophie est prédominante), au niveau des artérioles, on assiste plutôt à un remodelage vasculaire (réarrangement des constituants de la paroi autour d'une lumière réduite) pour expliquer l'augmentation du rapport média/lumière.

Cette combinaison d'une réduction du rayon interne et d'une augmentation du rapport épaisseur de paroi sur diamètre interne ajoute un effet d'amplification géométrique: pour un raccourcissement donné du muscle lisse vasculaire,

on peut noter une réduction accentuée de la lumière, en accord avec les travaux de Folkow (5).

La microcirculation, secteur à basse pression, comprend les capillaires, intervenant dans les échanges entre le sang et le liquide interstitiel et les plus petites artérioles dont la mince couche de muscle lisse vasculaire présente un tonus intrinsèque adaptant le diamètre vasculaire en fonction de la pression transmural. Cette réponse myogène serait exagérée à un stade précoce de l'HTA et pourrait contribuer à l'élévation des résistances vasculaires notée dans l'HTA (sensibilité accrue du tonus myogène ou inversion du rétrocontrôle lors d'une élévation locale aiguë de la pression). Suite à l'élévation des résistances localement induite, des anomalies structurelles peuvent se produire secondairement en amont. Il se pourrait que l'augmentation du tonus intrinsèque myogène soit le résultat d'une élévation de la pression intraluminaire suite à l'augmentation du débit cardiaque ou au rétrécissement vasculaire sur hyperactivité orthosympathique locale (6).

Dans l'HTA, une autre forme de modification vasculaire peut consister en la raréfaction (fonctionnelle ou organique) de la microcirculation, surtout pour des artérioles de diamètre interne inférieur à 25µm (7), suite à une augmentation de sensibilité locale aux stimuli vasoconstricteurs ou à une diminution de l'angiogenèse (8). Pour certains, dont Struijker Boudier et coll. (9), cette raréfaction est précoce.

La réduction de l'arborisation vasculaire apparaît potentialisée par une alimentation riche en sodium et pourrait expliquer, au niveau du muscle squelettique, l'insulinorésistance notée chez certains hypertendus, en compromettant la livraison d'insuline et de glucose au muscle.

La visualisation *in vivo* des vaisseaux de la rétine ou du lit de l'ongle a permis d'observer une raréfaction des vaisseaux au niveau de la conjonctive et du lit de l'ongle proportionnelle à la sévérité de l'HTA.

L'endothélium vasculaire, couche monocellulaire localisée entre le sang circulant et les cellules musculaires lisses vasculaires, autrefois considéré comme simple barrière passive, constitue aujourd'hui le plus grand organe endocrine de l'organisme et un acteur incontournable dans le déclenchement et la poursuite du processus de modifications structurales et fonctionnelles, vu ses contacts privilégiés avec les facteurs humoraux, les médiateurs de l'inflammation et les forces physiques s'exerçant sur la paroi artérielle.

L'endothélium vasculaire occupe une place stratégique dans la régulation du tonus de la cellule musculaire lisse sous-jacente, grâce à ses propriétés sécrétrices et métaboliques sous l'action des forces de cisaillement et de nombreux médiateurs produits localement (par exemple plaquettaires) ou hormonaux. Il est la source de substances qui affectent profondément, outre le tonus vasculaire et donc le flux sanguin local, sa croissance, les fonctions plaquettaires, monocytaires et de la coagulation.

Par exemple, la présence de l'enzyme de conversion au sein de ces cellules permet la génération d'angiotensine II et l'inactivation de la bradykinine. Les cellules endothéliales synthétisent en outre de larges molécules telles que la

fibronectine, le sulfate d'héparan, l'interleukine 1, l'activateur tissulaire du plasminogène et d'autres facteurs stimulant la croissance, et des substances plus petites telles que la prostacycline, le NO, l'endothéline-1 (un des 4 isoformes connus de ce puissant vasoconstricteur),

L'endothélium joue donc un rôle important dans la régulation de la circulation (10). Dans l'HTA, comme dans l'athérosclérose, la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine est atténuée, suite à une anomalie au niveau de la production de monoxyde d'azote (NO) (11, 12). Une anomalie similaire (et donc non spécifique) est notée par ailleurs chez le sujet âgé ou encore en présence d'une diminution de la tolérance au glucose. Cette altération des fonctions endothéliales entraîne une libération accrue de facteurs plaquettaires et de sérotonine — substances jouant un rôle dans l'amplification des effets vasoconstricteurs locaux —, favorise en outre le remodelage vasculaire et, au niveau artériel, accroît le risque de voir survenir des complications cardiovasculaires. Une hypercholestérolémie associée aggrave la dysfonction endothéliale de l'hypertendu et expose à la survenue de l'accident vasculaire cérébral et de l'infarctus (13, 14).

Les changements structuraux rencontrés au niveau des vaisseaux des patients hypertendus sont associés à une expression accrue de facteurs de croissance, des substances vasoactives locales telle l'angiotensine II, des protéines matricielles tels le collagène et l'élastine et des protéinases matricielles comme la collagénase et l'élastase (15). Ces altérations prédisposent les patients aux complications de cette affection, d'où l'intérêt d'en connaître les mécanismes pour en combattre le développement. Ces données à propos de l'hypertrophie, de l'hyperplasie ou du remodelage, sont variables selon le niveau et le territoire de l'arbre vasculaire étudié, et relèvent probablement de mécanismes différents.

Les travaux récents portant sur les anomalies des vaisseaux résistifs dans l'HTA se sont particulièrement intéressés au type d'anomalie structurelle rencontrée au niveau de la paroi vasculaire, à la jonction neuromusculaire et à l'endothélium.

Anomalies structurelles des artères résistives dans l'HTA

La paroi de ces artères de diamètre compris entre 20 et 300 µm est constituée surtout de cellules musculaires lisses, d'une matrice extracellulaire avec fibres élastiques et collagène et d'un endothélium. La structure de tels petits vaisseaux est bien sûr difficile à examiner en clinique.

La contribution de cette structure aux résistances vasculaires peut être mesurée *in vivo* par méthode hémodynamique où la résistance est calculée à vasodilatation maximale, lors d'une épreuve d'hyperhémie réactionnelle. Ceci ne renseigne pas sur la cause de l'anomalie (diminution de lumière, raréfaction,...).

Chez l'homme, quoi qu'il en soit, cette technique met en évidence de façon formelle l'existence de résistances vasculaires accrues à vasodilatation maximale démontrant la présence d'une anomalie de la structure des vaisseaux résistifs dans l'HTA essentielle.

Les études autopsiques anciennes (16) ont montré que le rapport média/lumière des petites artères était augmenté dans

l'HTA humaine. Il en est de même chez l'animal hypertendu génétiquement.

Plus récemment, des études *in vitro* portant sur le segment proximal des artères résistives humaines a été possible grâce au myographe et à des biopsies sous-cutanées (17, 18).

Plusieurs études, portant sur des biopsies de graisse sous-cutanée au niveau des fesses, ont permis de confirmer ces anomalies. Par rapport aux normotendus, le diamètre interne de ces vaisseaux est réduit et leur rapport média/lumière est augmenté.

Il peut s'agir soit d'une augmentation de la masse musculaire (hypertrophie) et de la matrice extracellulaire, soit d'une augmentation du nombre de cellules (hyperplasie), soit d'un réarrangement des éléments cellulaires et non cellulaires composant cette paroi (remodelage), par exemple en promouvant l'apoptose (mort cellulaire programmée) au détriment de la prolifération cellulaire. La régulation de la structure vasculaire n'est en fait qu'un équilibre dynamique entre la régulation de l'apoptose, de la croissance cellulaire, de la migration des cellules et de la production de la matrice extracellulaire (15).

Chez l'homme, au niveau des artères et artérioles dites résistives, ces changements sont dus principalement au remodelage (17, 18). Les cellules musculaires lisses sont plus courtes et moins capables de s'étirer lors de la relaxation, entraînant, à dilatation maximale, une réduction de lumière et donc une augmentation des résistances, confirmant les données hémodynamiques.

Sur le plan structurel, le groupe de Schiffrin (1, 2) a confirmé ce point, à partir de biopsies sous-cutanées humaines répétées pratiquées chez des hypertendus non traités (ou ne recevant plus de traitement depuis au moins 6 mois). Par rapport à des normotendus contrôles, chez les patients hypertendus, la lumière des petites artères était réduite et surtout le rapport -épaisseur de la média sur lumière du vaisseau- était significativement accru, lié principalement au remodelage et non à l'hypertrophie.

Ce remodelage vasculaire dépend de nombreux facteurs: hémodynamiques, hormonaux, neurogènes systémiques, mais aussi produits localement au sein de la paroi vasculaire, notamment au niveau de l'endothélium.

Quoi qu'il en soit, ce remodelage semble résulter de processus adaptatifs. En effet, en réponse à une augmentation de pression, de façon à maintenir constante la tension pariétale selon la loi de Laplace : Tension pariétale = Constante x (pression x rayon) / épaisseur de la paroi, la structure du vaisseau se modifie pour offrir une résistance accrue.

Plusieurs points restent cependant à vérifier : les études publiées chez l'homme ne portent que sur des artères sous-cutanées, une participation de la croissance cellulaire ne peut être tout-à-fait écartée. Une erreur dans la taille de l'échantillon prélevé n'est pas exclue. Il s'agit d'études *in vitro*. Pour de telles études comparant normotendus et hypertendus, il est impératif d'étudier des vaisseaux prélevés exactement au même endroit de l'arbre vasculaire. La comparaison entre études est en outre rendue difficile en raison de différences

dans les conditions *in vitro*, par rapport à la situation *in vivo*, particulièrement en l'absence de pression intraluminale.

Quoi qu'il en soit, des différences génétiquement déterminées au niveau de la composition des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire interviennent certainement pour expliquer le type de modification noté au niveau de la paroi vasculaire. Ces changements structuraux avec augmentation du rapport épaisseur de média sur lumière vasculaire accroissent la réactivité vasculaire, amplifiant l'effet des vasoconstricteurs, même à concentration normale de ces derniers (5, 19).

Traitement antihypertenseur et réversibilité des anomalies de structure des artères résistives

Dans la littérature, on trouve quelques études chez l'homme, s'intéressant aux effets du traitement antihypertenseur (de composition variée) sur les anomalies structurelles des artères résistives.

Heagerty et coll. (20) ont pu observer une régression *partielle* de l'épaisseur de la média et donc du rapport média/lumière des artères sous-cutanées après 12 mois d'un traitement antihypertenseur appliqué chez 9 patients. Il en a été de même pour Alkjaer et coll. (21). Ces auteurs ont donné pendant 14 mois en moyenne un traitement corrigeant la pression artérielle des 13 patients hypertendus étudiés. Malgré cette normalisation tensionnelle, il n'y avait pas de normalisation du rapport média/lumière des artères résistives, mais bien une régression significative. Ce rapport demeurait supérieur à celui noté dans le groupe des 15 normotendus contrôles.

Diverses observations, tant chez l'animal que chez l'homme, ont déjà fait état d'une réversibilité des lésions structurelles au niveau des artères résistives dans l'hypertension, lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion même à dose inférieure à celle antihypertensive (études avec captopril, cilazapril, périndopril, ramipril) (22). Dans cet ordre d'idées, récemment, en 1994, 1995, Schiffrin et coll. ont confirmé ce point avec le cilazapril. (1, 2) Cet inhibiteur normalisait les modifications structurelles chez les hypertendus.

Ce groupe canadien a en effet observé que les anomalies vasculaires notées chez des hypertendus au niveau des petites artères sous-cutanées étaient partiellement réversibles après traitement par cilazapril pendant 1 an. Après 2 ans d'un tel traitement, il n'y avait plus de différence entre normotendus et hypertendus quant à ce rapport -épaisseur de la média sur lumière. La dose moyenne quotidienne de cilazapril ($n=9$) nécessaire pour le contrôle tensionnel avait été de 4,4 mg. Par contre, dans un groupe parallèle recevant de l'aténolol, β -bloquant cardiosélectif ($n=8$), à une dose moyenne quotidienne de 66 mg, aucune modification de ce paramètre structurel n'a pu être observée, en dépit d'une efficacité antihypertensive pourtant comparable, appréciée par mesure ambulatoire de pression artérielle.

Cette réversibilité structurelle apparemment *complète* sous inhibiteur de l'enzyme de conversion est discutée dans la littérature, controversée explicable en fonction de la durée du traitement, de la nature de l'agent antihypertenseur utilisé

(dans les études d'Alkjaer ou de Heagerty, divers médicaments antihypertenseurs étaient utilisés) et du terrain vasculaire étudié (la peau semble plus sensible que le muscle squelettique). Les résultats du groupe de Schiffrin suggèrent que certains antihypertenseurs auraient un effet sur les lésions artérielles en sus et indépendamment de leur effet sur la pression artérielle.

Est-il cependant important de normaliser la structure des artères résistives ?

Il est connu que les anomalies structurelles notées dans l'HTA existent au niveau coronarien et au niveau cérébral, avec réduction de la réserve fonctionnelle au niveau de ces 2 lits. Le traitement antihypertenseur classiquement utilisé (diurétique et/ou β -bloquant) s'il améliore notablement, ne normalise pas ces anomalies, donnant ainsi une explication à l'échec partiel de la prévention des accidents coronariens chez l'hypertendu. Ceci n'explique cependant pas le bénéfice net obtenu en terme de réduction d'accidents vasculaires cérébraux lors du traitement de l'HTA. Selon cette hypothèse, la susceptibilité des lits vasculaires aux lésions structurelles induites par l'HTA n'est donc vraisemblablement pas identique selon les lits vasculaires étudiés. D'autres mécanismes doivent cependant intervenir pour expliquer la divergence de résultats.

Une évidence d'un effet pression-indépendant sur la structure vasculaire apparaît de plus en plus. Un traitement antihypertenseur entraîne une correction de la pression artérielle bien avant celle de la structure des vaisseaux dits résistives. Un traitement antihypertenseur est capable de normaliser la structure vasculaire pour autant que certaines conditions soient requises: durée du traitement (23), choix de la molécule (1). Ici, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion semblent des molécules aux propriétés intéressantes, bien que l'effet de cette classe thérapeutique sur la mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré à ce jour chez l'hypertendu.

Anomalies fonctionnelles au niveau des artères résistives

L'HTA est associée à des anomalies au niveau des vaisseaux résistifs. L'anomalie principale est structurelle: un rapport média/lumière augmenté au niveau des petites artères, plus qu'au niveau des artérioles. Cette anomalie peut rendre compte à elle seule de l'augmentation de la réponse pressive lors de l'infusion d'agonistes.

— Des altérations fonctionnelles au niveau musculaire lisse apparaissent moins importantes.

Il existe cependant plusieurs indications que l'activité orthosympathique est stimulée chez le SHR, associée à une augmentation de l'innervation des petites artères, avec élévation de la vitesse de recapture de la noradrénaline à ce niveau. L'utilisation de cocaïne, inhibiteur de cette captation, permet d'observer un déplacement vers la gauche de la courbe dose de noradrénaline réponse vasoconstrictrice au niveau des petites artères sous-cutanées d'hypertendus humains (24). Si dans l'HTA tant du rat que chez l'homme, une plus grande innervation orthosympathique caractérise les petites artères, il n'est pas encore clair que plus de neurotransmetteur soit libéré en réponse à un stimulus donné.

Chez le rat génétiquement hypertendu, les artères résistives sont hypersensibles à une variété d'agents vasoconstricteurs. Chez l'homme, par contre, il n'y a pas d'évidence d'un tel phénomène au niveau de ce type de vaisseaux. En effet, si la force contractile maximale développée en réponse aux agents vasoconstricteurs par les petites artères de résistance est augmentée, cette force par unité de surface de tissu musculaire, ou encore la sensibilité vasculaire à la noradrénaline, sérotonine, vasopressine, au niveau de ces artères, est normale. De même, d'autres paramètres fonctionnels sont normaux au niveau des petites artères d'hypertendus essentiels (pH, activité de l'échange sodium-proton).

— Une *dysfonction endothéliale* existe chez l'hypertendu, avec répercussion fonctionnelle significative (11, 13).

Au niveau de l'aorte, mais aussi des artères mésentériques et cérébrales de SHR, une réduction de l'effet vasodilatateur dépendant de l'endothélium induit par l'acétylcholine a été notée. Pour Dohi et coll. (25), cette anomalie est réversible sous inhibiteur d'enzyme de conversion, mais aussi sous antagoniste calcique. Chez l'hypertendu essentiel, il en est de même pour la réponse vasodilatatrice au niveau de la circulation de l'avant-bras lors de l'injection artérielle d'acétylcholine, mais non lors de la perfusion de nitroprussiate de sodium, traduisant bien le défaut dans la formation de NO. Cette anomalie est, pour certains, réversible lors d'un traitement antihypertenseur, par exemple avec le captopril (26), mais non confirmée par Schiffrin avec le cilazapril (1). Au niveau fonctionnel, *in vitro*, la relaxation par l'acétylcholine des petites artères précontractées par la noradrénaline était légèrement diminuée chez l'hypertendu, mais non modifiée après traitement (que ce soit d'ailleurs avec inhibiteur d'enzyme ou β -bloquant).

Chez l'hypertendu, en outre, la tension pariétale développée par les artères sous-cutanées, disséquées et montées sur un myographe, était, sous agonistes vasoconstricteurs, identique à celle mesurée chez les normotendus et ne se modifiait pas lors du traitement antihypertenseur (cilazapril ou aténolol).

Par contre, la réponse à une perfusion d'endothéline-1, peptide endothélial vasoconstricteur, est réduite chez l'hypertendu, comme cela a été noté d'ailleurs chez le rat génétiquement hypertendu (SHR) ou suite à une sténose artérielle rénale. Cette diminution de réponse à l'endothéline-1 serait due, pour certains, à l'augmentation de la production locale de ce vasoconstricteur avec, en corollaire, une libération accrue endothéliale de NO, vasodilatateur, et pour d'autres, à une réduction du nombre des récepteurs à ce peptide.

Cette diminution de sensibilité à l'endothéline exogène se corrigeait uniquement après cilazapril pris pendant 2 ans (et non lors de la prise chronique d'aténolol, à efficacité antihypertensive identique), traduisant pour l'expérimentateur canadien la réversibilité de l'anomalie endothéliale par un mécanisme indépendant du contrôle de la pression artérielle, propre aux propriétés des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Pour Schiffrin, cette amélioration de réponse sous l'inhibiteur d'enzyme de conversion, pourrait, comme démontré

dans la littérature (27), s'expliquer par l'inhibition de sécrétion endothéliale de l'endothéline-1 localement.

Influence de l'angiotensine II sur la structure vasculaire

L'angiotensine II stimule la croissance cellulaire du muscle lisse suite à l'expression du proto-oncogène c-fos, liée à la mobilisation du calcium intracellulaire et de la protéine kinase C. L'angiotensine II peut augmenter la synthèse de DNA suite à l'activation de l'échange membranaire sodium-proton et par la potentialisation indirecte du système orthosympathique sur la cellule (28).

Le rôle de l'angiotensine II ne se limite pas à son action de remodelage vasculaire sur la croissance. Cette substance joue aussi un rôle dans la migration cellulaire, dans la programmation de la mort cellulaire (apoptose) et peut modifier la composition de la matrice extracellulaire (15, 29).

L'administration d'angiotensine II chez le rat entraîne un élargissement de la média avec épaissement de la média et une augmentation du rapport média/lumière par exemple au niveau des artères résistance mésentériques, indépendamment d'un effet sur la pression artérielle (normalisée par exemple suite à un traitement concomitant par hydralazine).

Dans la plupart des cas, l'angiotensine II induit au niveau du muscle lisse à la fois une prolifération médiée par le facteur de croissance des fibroblastes et celui dérivé des plaquettes, et un effet antiprolifératif médié par le TGF- β 1 ("Transforming growth factor- β 1), conduisant à une réponse hypertrophique. Cependant, dans certaines conditions (lésion endothéliale), un déséquilibre entre ces deux signaux prolifératifs et antiprolifératifs produit une hyperplasie (29, 30, 31).

Une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine vasculaire est notée lors de la création de lésions vasculaires et peut ainsi accélérer le développement des complications cardiovasculaires de l'HTA. L'angiotensine II augmente par ailleurs la production endothéliale d'endothéline, accroissant indirectement les réponses contractiles à la noradrénaline en présence d'endothélium.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion exercent des effets vasoprotecteurs multiples: abaissement de la pression artérielle, inhibition de la croissance cellulaire et de la migration, action favorable sur la restauration de la fonction endothéliale, inhibition de la formation des cellules spumeuses et de l'oxydation du LDL cholestérol.

Chez le rat spontanément hypertendu (SHR), un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (le périndopril) fait régresser partiellement les lésions vasculaires (32, 33). Au niveau des artérioles cérébrales des rats SHR exposés à un accident vasculaire cérébral, le traitement par cilazapril réduit la mortalité et corrige les anomalies mécaniques des vaisseaux (34).

Si le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion n'a pu prévenir la resténose vasculaire après angioplastie, pour certains (29), il semble que cela soit principalement un problème de posologie insuffisante pour bloquer l'activité de l'enzyme. Ce blocage est responsable d'une réduction de formation d'angiotensine II, mais aussi d'une augmentation de la concentration locale de bradykinine et secondairement de

prostacycline et de NO, modifications qui en théorie doivent être particulièrement bénéfiques.

Controverse quant au rôle de l'endothéline-1 dans l'HTA

1. Définition et mode d'action.

L'endothéline, peptide de 21 acides aminés produit et libéré par les cellules endothéliales, *in vitro*, cause une vasoconstriction puissante (réversible sous antagonistes du calcium), après une courte phase de vasodilatation. Ceci s'explique par l'activation de 2 types de récepteurs: ET_A et ET_B. Les effets vasodilatateurs sont médiés par les récepteurs ET_B situés principalement au niveau du pôle luminal de la cellule endothéliale, avec libération secondaire de prostacycline et de NO, tandis que la vasoconstriction est le résultat de l'activation du récepteur ET_A au niveau du muscle lisse vasculaire (35).

Une augmentation de la production vasculaire locale d'endothéline, par exemple suite à l'action, sur l'endothélium, d'angiotensine II ou des forces de contrainte, parmi ses nombreuses activités biologiques, va modifier de façon nette la contractilité, par notamment une potentialisation de l'effet de la noradrénaline ou de la sérotonine, via une augmentation de la sensibilité du muscle lisse vasculaire au calcium et par un effet direct, à forte concentration, vasoconstricteur. Les lits vasculaires rénaux et coronaires sont particulièrement sensibles à ses effets vasoconstricteurs. Ce peptide a aussi des propriétés prolifératives sur la cellule musculaire lisse, il active l'échange membranaire sodium-proton conduisant à une alcalinisation cellulaire. La prolifération passe par l'activation de l'enzyme protéine kinase C (36).

2. Intervention en pathologie, importance des taux plasmatiques d'endothéline.

Outre l'HTA, ce vasoconstricteur participe à la pathophysiologie du syndrome hémolytique urémique, de la sclérodémie, du syndrome de Raynaud, de la vasoconstriction rénale induite par la cyclosporine, mais aussi dans l'inflammation ou la bronchoconstriction (37).

S'il est admis que l'endothéline puisse être un marqueur utile du degré d'atteinte cardiaque, rénale ou vasculaire (38), son rôle pathogénique dans l'HTA n'est pas encore clair. Si l'athérosclérose, le diabète, la décompensation cardiaque ou le choc cardiogénique s'accompagnent de taux circulants d'endothéline élevés, comme d'ailleurs en présence d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique, les taux plasmatiques dans l'HTA ne sont généralement pas retrouvés accrus, hormis l'éclampsie. Il faut se rappeler que la majorité de la sécrétion de ce peptide s'effectue vers la cellule musculaire lisse sous-jacente, agissant de façon paracrine, plutôt que vers la lumière vasculaire. D'où, les taux circulants d'endothéline ne sont qu'un mauvais reflet de la production vasculaire de ce peptide. Par exemple, il est connu que dans l'HTA animale induite par le sel et la désoxycorticostérone (DOCA), la production vasculaire d'endothéline est très élevée, alors que les taux circulants restent dans les limites de la normale.

3. Sensibilité vasculaire à l'endothéline.

La réponse vasculaire à l'endothéline au niveau des vaisseaux d'hypertendus est cependant aussi controversée, notamment selon le territoire vasculaire étudié, le modèle ani-

mal choisi, la durée de l'HTA, les conditions expérimentales utilisées.

Par exemple, pour Haynes et coll.(39), il existe une augmentation de la réponse vasculaire veineuse à l'endothéline chez l'hypertendu, à l'opposé de ce qui est noté au niveau d'artères isolées selon les travaux de Schiffrin et coll.(1).

Chez le SHR, au niveau de l'aorte, des artères coronaires ou résistance mésentériques, ces réponses sont déprimées. Par contre, cette réponse est accrue au niveau des artères rénales.

Dans le cadre de la régulation à long terme de la pression, la réponse vasculaire rénale à l'endothéline est importante. *In vitro*, et en contraste de ce qui est observé au niveau d'autres territoires vasculaires, la réponse vasculaire rénale à ce peptide est accrue. La réponse vasculaire à l'endothéline est donc altérée dans l'HTA mais de façon non uniforme.

Chez l'animal hypertendu, au niveau de vaisseaux sanguins isolés, il a aussi été le plus souvent noté une réduction de la sensibilité du muscle lisse à l'endothéline, surtout au niveau de l'aorte et des artères mésentériques de SHR ou rendus hypertendus par administration de sel et DOCA ou encore lors de la mise en place d'un clip sur l'artère rénale. Cette diminution de réponse pourrait être liée à une diminution adaptative, et donc protectrice en quelque sorte, du nombre de récepteurs (down regulation) au niveau du muscle lisse vasculaire, due à l'augmentation locale de production de ce peptide ou à l'HTA elle-même. En effet, si dans l'HTA induite par sel et DOCA le contenu endothélial en endothéline est largement accru comme démontré par Schiffrin, par contre, ce contenu est plutôt réduit chez le jeune SHR, tout en manifestant cette réduction de réponse à l'endothéline exogène. Un traitement antihypertenseur restaure cependant une sensibilité vasculaire normale à ce peptide suggérant donc bien le rôle joué par l'HTA dans la réduction de réponse.

Il faut cependant relativiser l'importance de cette diminution de sensibilité vasoconstrictive à ce peptide observée *in vitro* au niveau de vaisseaux isolés. Ceci n'est peut-être pas le cas *in vivo*. En effet, le remodelage vasculaire se produisant dans l'HTA peut considérablement amplifier les réponses vasculaires, même au niveau de terrains vasculaires encore intacts, particulièrement pour de faibles doses d'endothéline.

4. Utilité des antagonistes des récepteurs pour ce peptide

Un point supplémentaire à discuter concernant l'endothéline est de savoir si des antagonistes de cette substance peuvent empêcher ou corriger l'élévation de pression.

L'administration d'antagonistes des récepteurs à l'endothéline (par exemple le bosentan, antagoniste des 2 types de récepteurs) abaisse la pression artérielle des rats rendus hypertendus par sel et DOCA (production vasculaire locale accrue d'endothéline) ou dans les formes malignes d'HTA (SHR exposé à un AVC) mais non chez le SHR (1).

Dans la situation de l'HTA induite par le sel et la DOCA chez le rat, on peut noter une hypertrophie vasculaire, une expression accrue d'endothéline dans l'endothélium vasculaire, et une pression abaissée avec correction partielle des anomalies structurelles des artères résistives en présence d'un inhibiteur non spécifique du récepteur à l'endothéline (40). Le tableau est fondamentalement différent chez le SHR, l'hyper-

trophie vasculaire est faible, il n'y a pas d'augmentation d'expression pariétale de l'endothéline avec en corollaire, pas d'effet antihypertenseur en présence de bosentan.

Pour résumer ce chapitre, il ressort donc de diverses études que l'endothéline peut jouer un rôle dans le développement de l'HTA à un stade précoce, perdre de son influence dans l'HTA établie, mais contribuer aux complications vasculaires tardives de l'HTA (plaques d'athérosclérose et insuffisance rénale) (41).

Conclusions

Les vaisseaux ne sont pas que des simples conduits passifs. Ils constituent un organe complexe et intégré capable de moduler sa structure suivant les conditions hémodynamiques locales. La synthèse à son niveau de différents agents vasoactifs affecte à la fois le tonus et la structure du vaisseau selon les conditions du microenvironnement (29). Le changement morphologique vasculaire participe par ailleurs à toutes les pathologies vasculaires graves (athérosclérose, resténose après angioplastie, HTA).

Il apparaît que les traitements antihypertenseurs ne sont pas égaux quant à la réversibilité des lésions vasculaires rencontrées dans l'HTA. Sur le plan clinique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont déjà montré des effets intéressants en post-infarctus, dans la néphropathie diabétique. Il est de plus en plus admis que ce type de traitement possède des propriétés favorables sur le plan de la protection tissulaire, indépendamment de l'effet antihypertenseur. Les études dans ce domaine, telles celles du groupe de Schiffrin, ouvrent une nouvelle voie de recherche sur la réversibilité des lésions artérielles aux confins de la microcirculation, lieu privilégié pour l'établissement des résistances vasculaires dans l'HTA et pour les complications inhérentes à cette pathologie. Des arguments de plus en plus nombreux montrent que ces substances interfèrent bénéfiquement avec l'endothélium en améliorant la libération de NO et en inhibant la production d'endothéline-1. Il reste à démontrer que sur le plan de la survie, ce type de traitement offre ce même bénéfice chez l'hypertendu indemne de complications avant son instauration.

Bibliographie

- SCHIFFRIN E, DENG L, LAROCHELLE P. — Effects of a β -blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension*, 1994, **23**, 83-91.
- SCHIFFRIN E, DENG L, LAROCHELLE P. 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 β -blocker. *Am J Hypertens*, 1995, **8**, 229-236.
- LUND-JOHANSEN P. — Hemodynamics in essential hypertension. *Clin. Sci.*, 1980, **59**, 343s-354s.
- SAFAR M, LONDON G. — The arterial system in human hypertension, in *Textbook of hypertension*, J SWALES Ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1994, chap 6, 85-102.
- FOLKOW B. — Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*, 1982, **62**, 347-507.
- IZZARD A, HEAGERTY A. — Hypertension and the vasculature: arterioles and the myogenic response. *J Hypertens*, 1995, **13**, 1-4.
- BOHLEN H. — The microcirculation in hypertension. *J Hypertens*, 1989,7(suppl 4), S117-S124.
- HALLBÄCK M, GÖTHBERG G, LUNDIN S, RICKSTEN S-E, FOLKOW B. — Hemodynamic consequences of resistance vessel rari-

- faction and of changes in smooth muscle sensitivity. *Acta Physiol Scand* 1976, **97**, 233-240.
- STRUYKER-BOUDIER H, LE NOBLE J, MESSING M, HUIJBERTS M, LE NOBLE F, VAN ESSEN H. — The microcirculation and hypertension. *J Hypertens*, 1992, **10** (suppl. 7), S147-S156.
- MARSDEN P, GOLIGORSKY M, BRENNER B. — Endothelial cell biology in relation to current concepts of vessel wall structure and function. *J Am Soc Nephrol*, 1991, **1** 931-948.
- PANZA J, QUYYUMI A, BRUSH J, EPSTEIN S. — Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 22-27.
- SHORE A, TOOKE J. — Microvascular function in human essential hypertension. *J Hypertens*, 1994, **12**, 717-728.
- LÜSCHER T. — The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens*, 1994, **12**(suppl 10), S105-S116.
- TREASURE C, KLEIN L, WEINTRAUB W, TALLEY D, STILLABOWER M, KOSINSKI A, ZHANG J, BOCCUZZI S, CEDARHOLM J, ALEXANDER R. — Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 481-487.
- GIBBONS G, DZAU V. — Mechanisms of disease: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 1431-1438.
- SHORT D. — Morphology of the intestinal arterioles in chronic human hypertension. *Br Heart J*, 1966 **22**, 184-192.
- HEAGERTY A, AALKJAER C, BUND S, KORSGAARD N, MULVANY M. — Small artery structure in hypertension, dual processes of remodeling and growth. *Hypertension*, 1993, **21**, 391-397.
- MULVANY M. — Resistance vessels in hypertension, in *Textbook of Hypertension*, J SWALES Ed. Blackwell Scientific Publications, London 1994. chap 7, 103-119.
- FOLKOW B. — Integration of hypertension research in the era of molecular biology. G W Pickering Memorial lecture. *J Hypertens*, 1995, **13**, 5-18.
- HEAGERTY A, BUND S, AALKJAER C. — Effects of drug remodeling on resistance arteriole morphology in essential hypertension: direct evidence for structural remodeling of resistance vessels. *Lancet*, 1988, **2**, 1209-1212.
- AALKJAER C, EISKJAER H, MULVANY M, JESPERSEN B, KJAER T, SORENSEN S, PEDERSEN E. — Abnormal structure and function of isolated subcutaneous resistance vessels from essential hypertensive patients despite antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1989, **7**, 305-310.
- OPIE L. — ACE inhibitors, vascular structure, and arterial disease in hypertension, in *Angiotensin converting enzyme inhibitors*. 2nd ed. Wiley-Liss, 1994, 239-267.
- HARTFORD M, WENDELHAG I, BERGLUND G, WALLENTIN I, LJUNGMAN S, WIKSTRAND J. — Cardiovascular and renal effects of long-term antihypertensive treatment. *JAMA*, 1988, **259**, 2553-2557.
- AALKJAER C, HEAGERTY A, PETERSON K, MULVANY M. — Evidence for increase media thickness, increased neuronal amine uptake and decrease excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives. *Circ Res*, 1987, **61**, 181-186.
- DOHI Y, CRISCIONE L, PFEIFFER K, LÜSCHER T. — Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension: studies in perfused mesenteric resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, **24**, 372-379.
- HIROOKA Y, IMAIZUMI T, MASAKI H, ANDO S, HARADA S, MOMOHARA M, TAKESHITA A. — Captopril improves endothelial-dependent vasodilatation in hypertensive patients. *Hypertension*, 1992, **20**, 175-180.
- MOMOSE N, FUKUO K, MOMIROTO S, OGIHARA T. — Captopril inhibits endothelin-1 secretion from endothelial cells through bradykinin. *Hypertension*, 1993, **21**, 921-924.
- WANG D, PREWITT R. — Longitudinal effect of captopril on aortic and arteriolar development in normotensive rats. *Am J Physiol*, 1991, **260**, H1959-H1965.
- DZAU V. — Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens*, 1994, **12** (suppl 4), S3-S10.
- GIBBONS G, PRATT R, DZAU V. — Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: endocrine transforming growth factor-B1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*, 1992, **90**, 456-461.
- GIBBONS G. — Mechanisms of vascular remodeling in hypertension: role of autocrine-paracrine vasoactive factors. *Curr Opinion Nephrol Hypertens*, 1995, **4**, 189-196.

32. CLOZEL J, VÉNIANT M, HESS P, SPRECHER U.— Effect of two angiotensin converting enzyme inhibitors and hydralazine on coronary circulation in hypertensive rats. *Hypertension*, 1991, **18** (suppl II), :8-14.
33. THYBO N, KORSGAARD N, ERIKSEN S, CHRISTENSEN K, MULVANY M.— Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension*, 1994, **23**, 659-666.
34. HADJU M, HEISTAD D, BAUMBACH G.— Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1991, **17**, 308-316.
35. LÜSCHER T, OEMAR B, BOULANGER C, HAHN A.— Molecular and cellular biology of endothelin and its receptors-part II. *J Hypertens*, 1993, **11**, 121-126.
36. LONCHAMPT M, PINELIS S, GOULIN J, CHABRIER P, BRAQUET P.— Proliferation and Na⁺/H⁺ exchange activation by endothelin in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens*, 1991, **4**, 776-779.
37. LE MONNIER DE GOUVILLE A, LIPPTON H, CAVERO I, SUMMER W, HYMAN A.— Endothelin-a new family of endothelium-derived peptides with widespread biological properties. *Life Sci*, 1989, **45**, 1499-1513.
38. NEILD G.— Endothelin plasma levels in hypertensive patients with vascular disease. *J Hypertens*, 1994, **12** (suppl 1), S17-S20.
39. HAYNES W, HAND M, ANDERTON J, WEBB D.— Increased vascular responses to endothelin-1 in essential hypertension. *J Hypertens*, 1993, **11**, 1141.
40. LI J, LARIVIERE R, SCHIFFRIN E.— Effect of non selective endothelin antagonist on vascular remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats: evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. *Hypertension*, 1994, **24**, 183-188.
41. LÜSCHER T, SEO B., BÜLHER F.— Potential role of endothelin in hypertension. *Hypertension*, 1993, **21**, 752-757.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.M. Krzesinski, Service de Néphrologie, C.H.U. Sart Tilman, 4000 Liège 1