

Remodelage artériolocapillaire dans l'hypertension artérielle

H.A.J. Struijker Boudier

Département de Pharmacologie, Institut de Recherche Cardiovasculaire de Maastricht (CARIM), Université de Maastricht, Pays-Bas

Abstract

Arteriolar and Capillary Remodelling in Hypertension

The major haemodynamic abnormality underlying elevated blood pressure in hypertension is an increase in vascular resistance. The microcirculation is a key site of increased vascular resistance in hypertension. A reduced density of arterioles and capillaries is an important common characteristic of various microvascular beds in many forms of hypertension. This microvascular rarefaction has been observed even in very early stages of the development of hypertension. A hypothesis is discussed for early microvascular rarefaction being the result of genetic and fetal mechanisms of decreased small blood vessel growth.

Résumé

La principale anomalie hémodynamique impliquée dans l'élévation de la pression artérielle induite par l'hypertension est une augmentation des résistances vasculaires. La microcirculation est un des lieux stratégiques de l'augmentation des résistances vasculaires dans l'hypertension. Une plus faible densité d'artérioles et de capillaires constitue une caractéristique commune importante de beaucoup de lits microvasculaires, fréquemment observée dans de nombreuses formes d'hypertension. Cette raréfaction microvasculaire a été mise en évidence même aux stades très précoce du développement de l'hypertension. Selon une hypothèse qui sera discutée, cette raréfaction microvasculaire précoce pourrait être le résultat de mécanismes génétiques et fœtaux responsables d'une diminution de la croissance des petits vaisseaux.

La principale anomalie hémodynamique dans l'hypertension, en plus de l'élévation de la pression artérielle, est une augmentation des résistances vasculaires.^[1,2] Les résistances périphériques totales se trouvent augmentées dans presque toutes les formes d'hypertension cliniques et expérimentales. L'augmentation du débit cardiaque n'est la principale cause d'élévation de la pression artérielle qu'aux stades précoce de certains types d'hypertension.^[3] L'augmentation des résistances vasculaires ne survient pas simultanément dans

tous les tissus. Dans l'hypertension essentielle chez l'homme, comme dans l'hypertension spontanée chez le rat, le rein est un des premiers organes dans lequel les résistances augmentent.^[3,4] Par la suite, les résistances augmentent dans presque tous les tissus.

1. Le contrôle des résistances

Depuis quelques décennies, la localisation et les mécanismes de l'augmentation des résistances vasculaires constituent un axe principal de recherche

dans le domaine de l'hypertension. Les mesures directes de pression artérielle ne montrent qu'une faible réduction de la pression dans les artères de gros calibre ou dans les artères musculaires de plus petit diamètre. Chez l'hypertendu comme chez le normotendu, une baisse marquée ne survient que plus loin en aval au niveau des ramifications au sein des tissus. C'est à ce niveau que se situe la microcirculation. Le fait que l'essentiel de la dissipation de la pression survienne au niveau de la microcirculation implique donc que cette partie de l'appareil cardiovasculaire joue un rôle clé dans le contrôle des résistances. L'importance de la contribution de la microcirculation au contrôle des résistances varie selon les tissus. Ainsi, une baisse de 35 à 40% de la pression systémique dans le mésentère du rat ou l'abajoue du hamster s'est déjà produite avant le niveau des plus grosses artéries (100 à 150 μm de diamètre). A l'inverse, une baisse de seulement 10 à 20% a été relevée au niveau du muscle squelettique ou de la microcirculation coronaire aussi bien chez le sujet hypertendu que le normotendu.^[5] De plus, selon les tissus, l'importance de la baisse de pression et du contrôle des résistances varie en fonction de l'architecture microvasculaire spécifique.

2. L'architecture microvasculaire

Les réseaux microvasculaires sont organisés de différentes façons. Certains organes se présentent de manière tout à fait spécifique, tel le rein qui possède un réseau microvasculaire double, glomérulaire et péritubulaire. La structure la plus simple et la plus courante est celle d'un réseau arborescent de branches. Une artéiole principale alimente ce réseau qui se divise alors en artéries de plus en plus petites (A1, A2, A3...) jusqu'aux capillaires dont le diamètre interne est de 5 à 8 μm . Le sang retourne par des veinules de calibre de plus en plus grand et quitte le tissu par un nombre limité de veinules relativement plus importantes. Le muscle cremaster est un exemple de tissu comportant ce type d'architecture.

La microcirculation vasculaire se présente souvent aussi sous forme de réseaux en arcades. La

disposition de ces réseaux se fait de telle sorte que les artéries de grand calibre irriguent un réseau d'artéries de calibre inférieur à partir desquelles les ramifications se font principalement sous forme de branches latérales en circuits parallèles. Ces circuits forment une série d'arcades qui servent à assurer une irrigation sanguine plus uniforme au niveau des tissus. Ces réseaux en forme d'arcades se retrouvent dans les tissus embryonnaires^[6] et dans les muscles squelettiques en expérimentation animale.^[7] Malheureusement, les techniques de microscopie *in vivo* ne sont pas encore suffisamment avancées pour permettre l'analyse détaillée de l'architecture microvasculaire chez le sujet hypertendu ou normotendu. Récemment, Stanton et al.^[8] ont présenté une méthodologie prometteuse pour l'analyse du réseau microvasculaire de la rétine chez l'homme.

3. Caractéristiques et résistance du réseau

Les facteurs qui déterminent la résistance vasculaire d'un vaisseau sanguin sont définis de façon relativement simple par la loi de Poiseuille selon laquelle la viscosité sanguine, la longueur du vaisseau et, de manière plus marquée, le diamètre du vaisseau en sont les éléments déterminants. La situation est nettement plus complexe dans un réseau (micro)vasculaire composé de nombreux vaisseaux. Le nombre de vaisseaux, la disposition de leurs ramifications et leur géométrie exercent tous un effet significatif sur la résistance du réseau. Des adaptations relativement simples de la loi de Poiseuille peuvent s'appliquer aux réseaux en arborescence.^[9] En revanche, une approche bien plus complexe est nécessaire pour déterminer la résistance des réseaux en arcades.^[6,7] Des simulations par ordinateur, plutôt que des méthodes mathématiques sont requises pour évaluer les caractéristiques de la résistance des réseaux microvasculaires plus complexes. Malgré ces difficultés méthodologiques, un certain nombre de remarques générales peuvent être avancées pour définir les caractéristiques des réseaux susceptibles d'influer sur la résistance : (i) le nombre

d'artéries terminales est inversement proportionnel à la résistance d'un réseau en arborescence ;^[9,10] (ii) l'angle d'embranchement des artéries exerce un effet sur la résistance ;^[8] et (iii) la longueur et le diamètre de chaque artéole contribuent à la résistance globale et à sa répartition dans le réseau.^[9,11]

4. La microcirculation dans l'hypertension

La microscopie *in vivo* a permis d'étudier en détail les caractéristiques du réseau microvasculaire de divers tissus dans des hypertensions expérimentales de modèles animaux (revue détaillée : Struijker Boudier et al.^[11,12]). De semblables observations sont moins nombreuses dans l'hypertension chez l'homme mais la microscopie *in vivo* et d'autres méthodes apparentées sont en voie de devenir très rapidement des techniques de routine en médecine vasculaire.^[12] Ainsi, un certain nombre d'hypothèses fondamentales obtenues à partir de travaux sur le modèle animal seront vérifiées cliniquement au cours des dix années à venir.

Dans les formes primitives d'hypertension chez l'animal et chez l'homme, la modification la plus fréquente qui se produit au niveau de la microcirculation est la diminution du nombre d'artéries de petit calibre et de capillaires. Ce phénomène est généralement connu sous le nom de "raréfaction microvasculaire". La raréfaction, artériolaire et capillaire, fait partie des phénomènes précoces qui conduisent au développement des formes primitives d'hypertension. Chez le rat spontanément hypertendu, cette raréfaction est observée même avant l'augmentation significative de la pression.^[13] Des observations du même type ont été faites chez l'adulte jeune présentant un risque élevé de développer une hypertension^[14] et chez des personnes présentant une hypertension limite.^[15] Dans l'hypertension primitive, la raréfaction est un phénomène plus fréquemment observé que la diminution du diamètre artériolaire. Aux stades précoce de l'hypertension secondaire, c'est la constriction artériolaire qui, plus que la raréfaction,

constitue le mécanisme initial de l'augmentation de la résistance.^[3,11] Cependant, à un stade plus avancé d'hypertension primitive ou secondaire, la raréfaction microvasculaire est un phénomène généralisé. Ainsi, cela nous a permis de proposer deux types de mécanismes de raréfaction : une forme précoce, liée à des défaillances initiales de la croissance vasculaire et une forme plus tardive, issue du remodelage d'adaptation du système vasculaire dû à une modification des contraintes mécaniques inhérente à l'hypertension.^[3,11]

D'autres modifications survenant au niveau du réseau microvasculaire au cours de l'hypertension sont toujours mal comprises. Les angles d'embranchement des artéries de la rétine sont plus aigus dans l'hypertension avérée^[8] aussi bien que chez le sujet ayant présenté un poids de naissance faible, ce dernier point étant un facteur de risque d'hypertension qui a été largement débattu récemment.^[16] Enfin, dans un modèle animal d'hypertension, des différences très nettes ont été observées dans la structure en arcade des réseaux microvasculaires du muscle squelettique.^[7]

5. Mécanismes de la raréfaction microvasculaire

Hutchins et Darnell^[17] ont été les premiers à suggérer que la raréfaction microvasculaire était impliquée dans la pathogénie de l'hypertension primitive. Selon leur hypothèse, la raréfaction artériolaire et capillaire serait un mécanisme de contrôle à long terme du débit sanguin. Plus récemment, Skalak et Price^[10] ont clairement défini le rôle des contraintes mécaniques dans le remodelage microvasculaire. Les caractéristiques du réseau microvasculaire sont modifiées par des contraintes de frottement (liées au flux) et par des contraintes s'exerçant sur la paroi des vaisseaux (liées à la pression). Il est même possible de voir des microvaisseaux disparaître totalement au cours de l'hypertension en raison d'un processus d'apoptose des cellules endothéliales.^[18]

Une deuxième hypothèse concernant les mécanismes de raréfaction microvasculaire a été proposée par Prewitt et al.^[19] Ces auteurs distin-

gument deux étapes : celle de la raréfaction fonctionnelle et celle de la raréfaction structurelle (ou anatomique). La première est le résultat d'une constriction microvasculaire allant jusqu'à l'interruption complète de la perfusion du vaisseau alors que la raréfaction structurelle implique la disparition totale du vaisseau. Au cours d'une raréfaction fonctionnelle il est possible de rouvrir le vaisseau à l'aide de puissants stimuli vasodilatateurs. Prewitt et al.^[19] ont suggéré que la raréfaction fonctionnelle serait la conséquence d'une augmentation de la sensibilité des artéries de petit calibre à des stimuli vasoconstricteurs entraînant une vasoconstriction chronique. Du point de vue anatomique, les "artéries fantômes" ainsi créées disparaîtraient progressivement. Bien que cette hypothèse fournit une explication intéressante de la raréfaction microvasculaire dans des modèles d'hypertension secondaire, elle ne permet pas d'expliquer un certain nombre de phénomènes observés au cours de l'hypertension primitive où une raréfaction structurelle existe même dans les stades très précoce. De plus, une augmentation de la sensibilité vasoconstrictrice n'est généralement pas observée dans les artéries de petit calibre lors des stades précoce de l'hypertension primitive.

Nous soutenons une autre hypothèse pour expliquer la raréfaction microvasculaire dans l'hypertension primitive. Elle est fondée sur la diminution du potentiel angiogénique du réseau microvasculaire chez les sujets susceptibles de développer une hypertension primitive.

6. Hypertension et angiogenèse

La raréfaction microvasculaire tiendrait davantage à un défaut de formation plutôt qu'à une disparition active des artéries et des capillaires de petit calibre. Deux mécanismes bien distincts sont impliqués dans la formation de vaisseaux sanguins : la vasculogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de cellules endothéliales ayant la capacité de se différencier *in situ* et l'angiogenèse, bourgeonnement de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux existants. Il existe un troisième mode de développement

vasculaire par remodelage de petits vaisseaux existants en vaisseaux de calibre plus important grâce à la prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires et de matrice extracellulaire augmentant le diamètre externe de la paroi des vaisseaux. Ce type de croissance est d'une importance toute particulière dans la formation d'une circulation collatérale. La vasculogenèse et l'angiogenèse sont des processus plus spécifiques au cours du développement embryonnaire et dans des situations de contraintes mécanique ou ischémique s'exerçant sur les tissus.^[20]

La prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins dépend d'un certain nombre de facteurs : (i) de contraintes mécaniques telles que le frottement ou la pression sur la paroi ; (ii) des interactions entre les cellules autour et à l'intérieur de la paroi du vaisseau ; (iii) des composants matriciels extracellulaires et leurs produits de dégradation ; (iv) des facteurs métaboliques ; et (v) des facteurs de croissance. L'activité de ces mécanismes de contrôle est déterminée par des stimuli environnementaux précoce et des stimuli génétiques. Les récentes recherches tendent à souligner l'importance de la période fœtale intra-utérine dans la mise en place du développement vasculaire ultérieur.^[20-22] Il est donc possible d'envisager que le potentiel de croissance du système microvasculaire soit déterminé par l'action combinée des influences génétiques et fœtales. Ainsi, chez les sujets susceptibles de développer une hypertension, il y aurait un potentiel de croissance moindre entraînant une raréfaction progressive des capillaires et des artéries qui, à son tour, serait responsable d'une augmentation progressive de la résistance dans l'hypertension. Certains aspects de cette hypothèse restent à démontrer. Cependant, il s'agit d'une hypothèse intéressante puisqu'elle intègre certaines nouvelles conceptions concernant les éventuelles origines génétiques et fœtales de l'hypertension et permettrait d'expliquer l'augmentation progressive de la résistance vasculaire au cours du développement de l'hypertension.

Références

1. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504
2. Conway J. Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. *Physiol Rev* 1984; 64: 617-60
3. Struijker Boudier HAJ. Hemodynamics of experimental hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. *Handbook of hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1997: 170-213
4. Evenwel RT, Kasbergen CM, Struijker Boudier HAJ. Central and regional hemodynamics and plasma volume distribution during the development of spontaneous hypertension in rats. *Clin Exp Hypertens* 1983; A5: 1511-36
5. Prewitt RL, Wang DH. The importance of differences in the pressure profile of the arteriolar bed. In: Mulvany MJ, editor. *Resistance arteries. Structure and function*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991: 61-4
6. le Noble FAC, Kessels van Wylick LCGA, Hacking WJG, et al. The role of angiotensin II and prostaglandins in arcade formation in a developing microvascular network. *J Vasc Res* 1996; 33 (6): 480-8
7. Engelson ET, Schmid-Schönbein GW, Zweifach BW. The microvasculature in skeletal muscle. II. Arteriolar network anatomy in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res* 1986; 31: 356-74
8. Stanton AV, Wasan B, Cerrutti A, et al. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1724-8
9. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, et al. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989; 256 (1 Pt 2): H126-31
10. Skalak TC, Price RJ. The role of mechanical stresses in microvascular remodeling. *Microcirculation* 1996; 3: 143-65
11. Struijker Boudier HAJ, le Noble JLML, Messing MWJ, et al. The microcirculation and hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 Suppl. 7: 147-56
12. Struijker Boudier HAJ, Crijns FRL, Stolte J, et al. Assessment of the microcirculation in cardiovascular diseases. *Clin Sci* 1996; 91: 131-9
13. le Noble JLML, Tangelder GJ, Slaaf DW, et al. A functional morphometric study of the cremaster muscle microcirculation in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8: 741-8
14. 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
15. Harper RN, Moore MA, Marr MC, et al. Arteriolar rarefaction in the conjunctiva of human essential hypertensives. *Microvasc Res* 1978; 16: 369-72
16. Chapman N, Mohamudally A, Cerutti A, et al. Retinal vascular network architecture in low-birth-weight men. *J Hypertens* 1997; 15 (12 Pt 1): 1449-53
17. Hutchins PM, Darnell A. Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1974; 34/35 Suppl. 1: 161-5
18. Gobé 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
19. Prewitt RL, Hashimoto H, Stacy DL. Structural and functional rarefaction of microvessels in hypertension. In: Lee R, editor. *Blood vessel changes in hypertension: structure and function*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 1990: 71-90
20. Struijker Boudier HAJ. Vascular growth and hypertension. In: Swales JD, editor. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publishers, 1994: 200-13
21. Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood. *J Hypertens* 1992; 10: 101-21
22. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-62

Correspondance et réimpression: Pr H.A.J. Struijker Boudier, Department of Pharmacology and Toxicology, Universiteit Maastricht, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands.