➥ Hypertension et microcirculation

✔ Le diabète : une maladie de la perfusion tissulaire

✔ Anomalies microcirculatoires chez l'hypertendu

E. VICAUT
Laboratoire d'Etude de la Microcirculation, Université de Médecine Denis Diderot Paris VII, PARIS.

Hypertension et microcirculation

LA MICROCIRCULATION EST LE SIEGE DU GRADIENT DE PRESSION DANS LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

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

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

Une part importante du gradient de pression dans l'arbre vasculaire est située dans la microcirculation. C'est aussi à ce niveau que sont localisés la plupart des mécanismes aboutissant à une augmentation des résistances périphériques au cours de l'hypertension.

Les études expérimentales ont montré que les caractéristiques fonctionnelles des artérioles étaient profondément modifiées dans la plupart des modèles d'hypertension. La sensibilité aux agonistes vasoconstricteurs est augmentée. Les mécanismes dilatateurs endothélium-dépendants sont diminués alors que des facteurs constricteurs d'origine endothéliale sont responsables d'une augmentation de la réponse myogénique.

A ces troubles fonctionnels sont associées des modifications portant sur la structure du réseau microvasculaire. Une raréfaction d'abord fonctionnelle puis anatomique des artérioles et des capillaires a été observée tant dans des modèles expérimentaux d'hypertension que chez l'Homme. L'augmentation de production d'espèces radicalaires de l'oxygène est un mécanisme important dans l'ensemble de ces altérations de la microcirculation.

L'ensemble de ces phénomènes a pour conséquence non seulement de participer à l'élévation des chiffres tensionnels, mais aussi de réduire les capacités d'adaptation de la perfusion tissulaire aux modifications de demande métabolique des différents organes. Ainsi, les altérations microcirculatoires sont responsables d'une diminution de la réserve de perfusion, notamment myocardique, exposant potentiellement les organes cibles à une souffrance ischémique. Les médicaments antihypertenseurs ne devraient donc pas seulement être appréciés sur la réduction des chiffres tensionnels, mais aussi sur leur capacité à prévenir ou à corriger les modifications de structure du réseau microvasculaire.

Ces artères d'un diamètre compris entre 150 et 500 microns ont été appelées artères de résistance. En fait, en considérant l'ensemble des travaux sur ce sujet, les points suivants apparaissent clairement :
– la quasi-totalité des résistances vasculaires est due au couple artères de résistance/artérioles,
– selon les réseaux considérés, la part relative des résistances vasculaires liée à chacun des éléments de ce couple peut varier,
– au moins 50 % du gradient de pression se situe dans la microcirculation proprement dite. La part que prend l'élévation des résistances microvascu-

laires dans l'hypertension peut différer selon l'étiologie de l'hypertension.

LA MICROCIRCULATION EST RESPONSABLE DE L'AUGMENTATION DES RESISTANCES PERIPHERIQUES OBSERVEES DANS L'HTA

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

1. – Modifications de la réactivité vasculaire

Chez l'animal hypertendu comme chez le patient hypertendu, une augmentation de la sensibilité à la plupart des substances vasoconstrictrices a été décrite. Ainsi, la réponse à la norépinéphrine est largement augmentée chez le rat génétiquement hypertendu. On a pu aussi mettre en évidence une augmentation des réponses à l'angiotensine II, à la norépinéphrine, à la vasopressine et au potassium dans les jours qui suivent l'induction d'une hypertension rénovasculaire. Chez l'animal hypertendu, une augmentation de l'activité de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II au niveau des microvaisseaux a été démontrée [3].

L'altération de l'endothélium retrouvée aussi bien dans des modèles expérimentaux que chez l'Homme [4] est un mécanisme supplémentaire contribuant à l'augmentation des résistances périphériques. Ainsi, la dilatation endothéliale-dépendante à l'acétylcholine est inexistante sur les artérioles cérébrales de rats souffrant d'hypertension génétique particulièrement sévère (souche stroke-prone). Dans cette même souche, on a pu montrer que les dilatations induites par l'adénosine (considérées comme indépendantes de l'endothélium) étaient comparables aux témoins normotendus. Un phénomène similaire a été décrit sur des artérioles musculaires de rats souffrant d'une hypertension d'origine rénovasculaire. Sur des artérioles coronaires de rats Dahl, l'altération des réponses endothéliales-dépendantes était légèrement différente, puisque la dilatation à l'acétylcholine était préservée alors que la dilatation à la bradykinine (qui dépend dans ces vaisseaux du cytochrome P_{450}) était largement inhibée [5].

Des résultats similaires ont été retrouvés récemment chez les patients hypertendus. Les auteurs ont pu montrer que la capacité de production de monoxyde d'azote (NO) par les artérioles était significativement abaissée tant au niveau du réseau vasculaire cutané [6] qu'au niveau du réseau rétinien [7] (***fig. 1 et 2***).

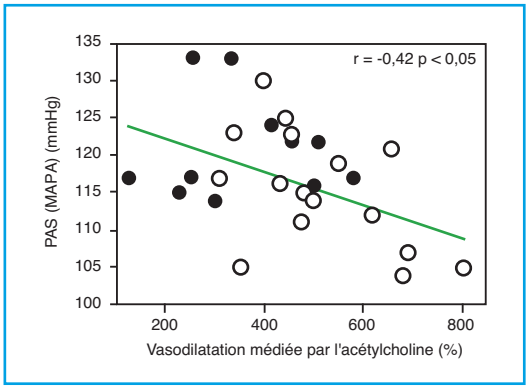

Fig. 1 : *La dilatation des microvaisseaux cutanés à l'acétylcholine qui est médiée par la synthèse de monoxyde d'azote est plus faible chez les patients hypertendus (d'après [6]).*

2. – Amplification des mécanismes d'autorégulation

Il est bien démontré qu'une élévation de pression au niveau d'une artériole induit, en réponse, une

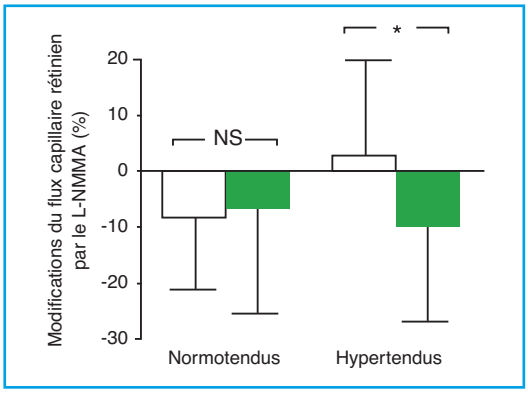

Fig. 2 : *L'effet d'un inhibiteur de synthèse de monoxyde d'azote aboutit à une constriction des artérioles rétiniennes chez le patient normotendu (colonne blanche à gauche) témoignant d'une synthèse de NO en conditions basales. Chez l'hypertendu, on n'observe aucune constriction (colonne blanche à droite) témoignant de l'absence de synthèse de NO en conditions basales (d'après [7]).*

vasoconstriction d'origine myogène. Ce phénomène est lié aux propriétés intrinsèques de la fibre musculaire lisse. Quelle que soit la cause initiale de l'augmentation de pression, ce mécanisme myogène contribue à la faire perdurer et à l'amplifier. Toutefois, l'amplitude de la réponse myogène est influencée par des mécanismes endocrines, paracrines ou nerveux. Chez l'animal hypertendu, ces mécanismes de régulation de la réponse myogène sont eux-mêmes perturbés et induisent une amplification de la réponse myogène due à une augmentation de la production endothéliale d'endothéline et de prostaglandine H2 [8].

3. – Importance des espèces radicalaires de l'oxygène

Le rôle que peuvent avoir les espèces réactives de l'oxygène dans la maladie vasculaire hypertensive apparaît de plus en plus clairement. Elles interagissent en effet avec de nombreuses voies de signalisation tant dans la cellule endothéliale que dans la cellule musculaire lisse [9]. Une production augmentée de ces formes moléculaires oxygénées (anion superoxyde $O_2^{\cdot}$ et peroxyde d'hydrogène H_2O_2) a été retrouvée dans l'hypertension (de façon directe chez l'animal et indirecte chez l'Homme), conduisant à ce qu'il est convenu d'appeler un stress oxydatif.

Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été montré que les enzymes responsables de la formation d'espèces radicalaires oxygénées dans les cellules vasculaires étaient surexprimées : hémoxygénase et xanthine oxydase dans l'hypertension induite par les corticoïdes, endothéline dans l'hypertension par excès de sel, NADPH oxydase dans l'hypertension génétique. Mais il a aussi été montré qu'une pression élevée pouvait par elle-même induire une surexpression de NAPHoxydase [10]. Ce point est très important car il implique un processus d'auto-amplification de l'HTA par l'intermédiaire des espèces radicalaires de l'oxygène (i.e. stress oxydatif <–> maladie vasculaire <–> HTA).

Ce stress oxydatif est responsable des anomalies fonctionnelles de l'endothélium observées dans l'hypertension. En effet, les espèces radicalaires de l'oxygène réagissent avec le NO produit par les cellules endothéliales, réduisant ainsi les capacités dilatatrices et antiagrégantes de ces cellules. On a aussi pu montrer qu'au niveau microvasculaire le stress oxydatif orientait la synthèse des prostanoïdes produits par la voie des cyclooxygénases vers les prostanoïdes constricteurs et pro-agrégants [11]. C'est aussi ce même phénomène qui peut être responsable de l'augmentation du tonus myogénique que nous avons évoquée précédemment. Des études récentes permettent aussi de penser que de manière directe (en induisant un processus apoptotique [12]) ou indirecte (par l'interaction avec le NO), le stress oxydatif peut être impliqué dans la raréfaction structurelle associée à l'HTA (décrite ci-dessous).

4. – Modifications de structure

• *Modifications du diamètre des microvaisseaux*

Les phénomènes importants de remodelage de la paroi vasculaire associés à l'HTA sont désormais bien connus. Ils sont des facteurs prédictifs de la survenue d'événements cardiovasculaires. Toutefois, ils concernent plus les artères de résistance que la microcirculation proprement dite et ne seront donc pas considérés dans cet article.

En ce qui concerne la microcirculation, des résultats contradictoires ont été publiés sur les modifications des diamètres artériolaires de base dans l'hypertension. Ainsi, chez le patient hypertendu, certains auteurs ont décrit un rétrécissement des artérioles et même des capillaires conjonctivaux, alors que d'autres n'ont retrouvé aucune modification, voire même une légère augmentation de diamètre chez certains jeunes adultes présentant une hypertension modérée. Chez l'animal, un rétrécissement artériolaire a été constamment retrouvé dans l'hypertension rénovasculaire et dans l'hypertension sodium-dépendante. Les variations du diamètre de base apparaissent plus inconstantes chez les animaux génétiquement hypertendus. Ces modifications du diamètre de base peuvent avoir une importance considérable dans l'élévation des résistances périphériques. En effet, une diminution moyenne de seulement 13 % du diamètre artériolaire est suffisante pour

expliquer une augmentation de l'ordre de 50 mmHg de la pression systémique.

• *Un phénomène majeur de l'HTA : la raréfaction artériolaire et capillaire*

Il est maintenant bien établi que l'HTA est associée à une réduction du nombre des vaisseaux perfusés (phénomène de raréfaction artériolaire et capillaire). La réduction du nombre de microvaisseaux augmente la résistance constituée par le réseau microvasculaire pris dans son ensemble. Un défaut de croissance des artérioles ou des capillaires ou une atrophie de ces vaisseaux aboutiront à la raréfaction artériolocapillaire qui contribuera au maintien de chiffres tensionnels élevés.

Chez des patients hypertendus, l'étude de la microcirculation conjonctivale a mis en évidence ce phénomène de raréfaction artériolaire aussi bien chez ceux dont l'hypertension était établie que chez ceux qui présentaient des valeurs de pression situées aux limites de l'hypertension. Dans la microcirculation sous-unguéale, une raréfaction capillaire a également été mise en évidence. Ce phénomène est retrouvé dans la microcirculation rétinienne, et des mesures histologiques ont démontré qu'il existait dans le muscle strié, le myocarde et même l'estomac de patients hypertendus. Cette raréfaction existe aussi chez des patients hypertendus limite [13] (***fig. 3***). Une raréfaction capillaire modérée a même été mise en évidence chez de jeunes adultes ayant une prédisposition familiale à l'hypertension [14].

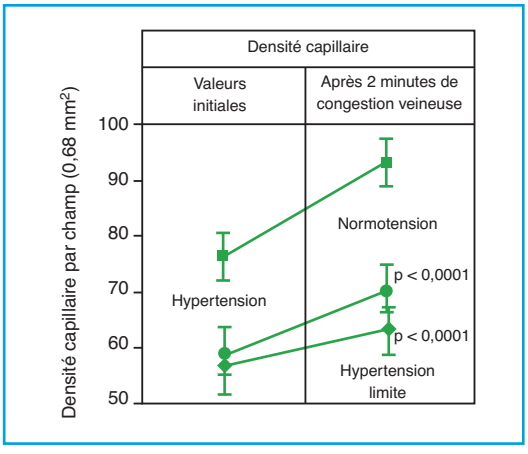

Fig. 3 : *Raréfaction capillaire observée chez des patients hypertendus (hypertension établie ou borderline). La partie gauche de la figure traduit la densité fonctionnelle, la partie droite (après congestion veineuse) explore la densité structurale (d'après [13]).*

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

La deuxième phase de la raréfaction est anatomique. A ce stade, le nombre d'artérioles perfusées est réduit, même si on administre un puissant vasodilatateur. Il y a une modification anatomique importante du réseau microvasculaire identifiable par des techniques de microscopie intravitale, mais aussi par des techniques anatomopathologiques. Cette raréfaction apparaît précocement dans les souches d'animaux génétiquement hypertendus où le nombre d'artérioles peut être diminué de 25 à 40 % pour des animaux de 3 à 4 mois.

Une hypothèse particulièrement intéressante, proposée par Struijker-Boudier *et al.* [15], est celle d'un défaut d'angiogenèse au niveau artériolaire et capillaire, associé à une hypertension génétique. Cette hypothèse est indirectement confortée par des résultats expérimentaux récents [16] démontrant qu'un régime hypoprotéique connu pour induire une hypertension chez les rats adultes lorsqu'il est administré pendant la période de gestation de la mère induit induisait

une raréfaction capillaire apparaissant dès la période néonatale.

Malgré les nombreuses études faisant état de ce phénomène de raréfaction, peu d'auteurs ont décrit les modifications structurales ou ultrastructurales qui lui sont associées au niveau tissulaire. Il faut donc souligner l'intérêt majeur de l'étude réalisée par Hansen-Smith *et al*. [17] sur le muscle cremaster du rat rendu hypertendu par réduction rénale. Les auteurs ont pu mettre en évidence une dégénérescence portant à la fois sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Les modifications ultrastructurales observées étaient très semblables à celles que les auteurs avaient identifiées sur un muscle soumis à une ischémie. Cette similitude peut faire penser que des lésions hypoxiques très localisées (dues à la fermeture des artérioles dans la phase de raréfaction fonctionnelle) pourraient être la cause de ce processus dégénératif. Des travaux récents suggèrent que la raréfaction artériolaire pourrait être médiée par les modifications de NO associées à l'HTA [18, 19] et/ou impliquer l'angiotensine II par l'intermédiaire des sous-types de récepteurs AT2 [20].

La possibilité de prévenir la raréfaction est très certainement un enjeu thérapeutique important. Certains antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et plurithérapies fixes IEC/diurétiques ont d'ores et déjà pu faire la preuve d'un effet préventif sur la raréfaction artériolaire ou capillaire myocardique. Un effet protecteur des thérapeutiques antihypertensives (prises dans leur ensemble) sur la raréfaction capillaire du patient hypertendu a aussi pu être démontré récemment [21].

L'HTA : UNE PATHOLOGIE DE L'OXYGENATION ET DE LA PERFUSION TISSULAIRES

Le rôle majeur de la microcirculation est de permettre une adéquation de l'apport d'oxygène aux besoins des différents tissus. Cette adéquation est réalisée par deux mécanismes complémentaires :
– la modulation du diamètre des artérioles permet une augmentation de la perfusion tissulaire,

Points forts

- **La microcirculation est responsable de l'élévation des résistances périphériques dans l'HTA.**
- **Les capacités de dilatation des artérioles, responsables de la réserve de perfusion tissulaire et notamment myocardique, sont largement diminuées dans l'HTA.**
- **La densité capillaire responsable de l'apport et de la diffusion de l'oxygène aux tissus est réduite dès les premières phases de l'HTA.**
- **Les atteintes de la microcirculation artériolocapillaire altèrent les capacités d'adaptation des apports en O_2 aux besoins des différents organes, majorant ainsi le risque ischémique…**
- **Le stress oxydatif est un mécanisme important pour expliquer les altérations de la microcirculation dans l'hypertension.**

– la modulation du nombre des vaisseaux perfusés (i.e. le recrutement capillaire) permet une augmentation de la surface d'échange sang/tissus en réduisant la distance entre deux capillaires et donc la distance de diffusion de l'oxygène.

La réduction de la capacité de dilatation des artérioles par les mécanismes que nous venons de décrire implique une réduction des capacités d'adéquation de la perfusion à l'augmentation de la demande métabolique lors de l'HTA. Appliqué au myocarde, c'est ce qui explique la réduction de la réserve coronaire chez les patients hypertendus, comme cela a été démontré par de nombreux auteurs [22].

La raréfaction capillaire est responsable d'une augmentation des zones de basses pressions en oxygène (PO_2). Ce phénomène a été démontré chez les patients hypertendus (même avec une hypertension très modérée). Il explique aussi la difficulté de recouvrir une PO_2 tissulaire normale après un effort important, ainsi que cela a été observé chez des rats hypertendus.

En clinique, les atteintes microcirculatoires aggravent le pronostic coronaire des patients hypertendus par diminution de la perfusion myocardique [23]. De même, des études récentes ont montré que les altérations microvasculaires évaluées au niveau de la rétine étaient prédictives du risque d'AVC, et cela de manière indépendante (***fig. 4***) [24, 25].

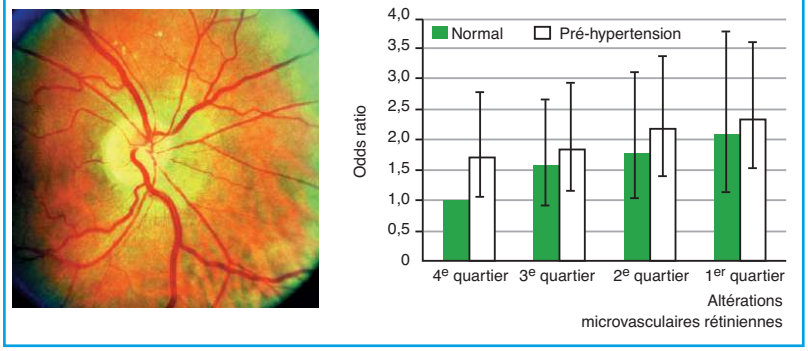

Fig. 4 : *Résultats d'une cohorte prospective suivie pendant 10 ans. Les altérations microvasculaires rétiniennes permettent de prédire la survenue d'hypertension dans les 10 ans qui suivent (d'après [24]).*

CONCLUSION

La plupart des travaux cités dans cet article ont été réalisés pour mettre en évidence le rôle de la microcirculation dans l'augmentation des résistances vasculaires aboutissant à l'élévation de la pression systémique. Nous voudrions souligner, en conclusion, que si la microcirculation a très certainement un rôle causal dans certaines formes d'hypertension, elle est aussi une cible privilégiée de cette pathologie. L'intégrité fonctionnelle et structurale du réseau microvasculaire est un paramètre essentiel pour l'apport d'oxygène aux tissus et plus encore pour l'adéquation des apports aux variations des demandes métaboliques.

Ainsi, les altérations fonctionnelles et structurales du réseau microvasculaire font de l'HTA une pathologie tissulaire généralisée avec, à la clé, un défaut de perfusion des organes essentiels contribuant à augmenter le risque ischémique.

Par ailleurs, les altérations microcirculatoires retentissent sur les paramètres macrovasculaires et cardiaques via l'augmentation des ondes de réflexion et donc de la pression pulsée renforçant encore le risque de complications cardiovasculaires [26].

Les développements des techniques d'imagerie permettent de penser que l'exploration de la microcirculation deviendra rapidement possible pour le myocarde. Cela permettra donc d'intégrer pleinement l'altération de la microcirculation et ses thérapeutiques spécifiques éventuelles dans le raisonnement physiopathologique et thérapeutique du cardiologue prenant en charge le patient hypertendu. ■

Bibliographie

1. Zweifach BW, Lipowski H. Quantitative studies of microvascular structure and function. III. Microvascular hemodynamics of cat mesentery and rabbit omentum. *Circ Res,* 1977 ; 41 : 380-90.

2. Meininger GA, Harris PD, Joshua IG. Distributions of microvascular pressure in skeletal muscle of one-kidney, one-clip, two-kidney, one-clip and deoxycorticosterone-salt hypertensive rats. *Hypertension*, 1984 ; 6 : 27-34.

3. Vicaut E, Hou X. The local renin-angiotensin system in the microcirculation of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension,* 1994 ; 24 : 70-6.

4. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE *et al*. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990 ; 323 : 22-7.

5. Gauthier-Rein KM, Rusch NJ. Distinct endothelial impairment in coronary microvessels from hypertensive Dahl rats. *Hypertension,* 1998 ; 31 (1 pt 2) : 328-34.

6. De Jongh RT, Serne EH, IJzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity : implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2 529-35.

7. Delles C, Michelson G, Harazny J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder RE. Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke*, 2004 ; 35 : 1 289-93. Epub 2004 Apr 8.

8. Huang A, Dong S, Koller A. Endothelin and prostaglandin H2 enhance myogenic arteriolar constriction in hypertension. *Hypertension*, 1997 ; 30 : 1 210-5.

9. Wolin MS, Gupte SA, Oeckler RA. Superoxide in the vascular system. *J Vasc Res*, 2002 ; 39 : 191-207.

10. Ungvari Z, Csiszar A, Huang A, Kaminski PM, Wolin MS, Koller A. High pressure induces superoxide production in isolated arteries via protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase. *Circulation*, 2003 ; 108 : 1 253-8.

11. Laemmel E, Bonnardel-Phu E, Hou X, Seror J, Vicaut E. Interaction between nitric oxide and prostanoids in arterioles of rat cremaster muscle in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003 ; 285 : H1254-60.

12. Kobayashi N, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005 ; 25 : 2 114-21.

Bibliographie (suite)

13. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension*, 1999 ; 33 : 998-1001.

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 : 1873-9.

15. Struijker-Boudier HAJ, LeNoble J, Slaaf DW *et al*. Microcirculatory changes in cremaster muscle during early spontaneous hypertension in the rat. *Hypertension*, 1988 ; 6 : S185-S187.

16. Pladys P, Sennlaub F, Brault S, Checchin D, Lahaie I, Le NL, Bibeau K, Cambonie G, Abran D, Brochu M, Thibault G, Hardy P, Chemtob S, Nuyt AM. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005 ; 289 : R1580-8.

17. Hansen-Smith F, Greene AS, Cowley Jr AW *et al*. Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension. *Hypertension*, 1990 ; 15 : 922-8.

18. Kubis N, Richer C, Domergue V, Giudicelli JF, Levy BI. Role of microvascular rarefaction in the increased arterial pressure in mice lacking for the endothelial nitric oxide synthase gene (eNOS3pt-/-). *J Hypertens*, 2002 ; 20 : 1581-7.

19. Frisbee JC. Reduced nitric oxide bioavailability contributes to skeletal muscle microvessel rarefaction in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005 ; 289 : 305-16.

20. Silvestre JS, Tamarat R, Senbonmatsu T, Icchiki T, Ebrahimian T, Iglarz M, Besnard S, Duriez M, Inagami T, Levy BI. Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res*, 2002 ; 90 : 1072-9.

21. Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M *et al*. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2006 ; 19 : 84.

22. Mourad JJ, Hanon O, Deverre JR. Improvement of impaired-coronary vasodilatator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy : a pilot PET study. *JRAAS*, 2003 ; 4 : 94-5.

23. Marks D, Gudapati S *et al*. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens*, 2004 ; 6 : 304-9.

24. Mitchell P, Wan JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*, 2005 ; 65 ; 1005-9.

25. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*, 2004 ; 329 : 79.

26. Safar ME. Peripheral pulse pressure, large arteries and microvessels. *Hypertension*, 2004 ; 44 : 121-2.