

► Anomalies de la perfusion tissulaire au cours de l'HTA et du diabète

- ✗ Hypertension et microcirculation
- ✗ Le diabète : une maladie de la perfusion tissulaire
- ➔ Mieux perfuser les organes essentiels : un enjeu capital pour améliorer le pronostic des hypertendus

B. LEVY
Centre de Recherches
Cardiovasculaires
INSERM U689,
Service d'Explorations
Fonctionnelles,
Hôpital Lariboisière, PARIS.



Mieux perfuser les organes essentiels : un enjeu capital pour améliorer le pronostic des hypertendus

Les complications de la maladie hypertensive sont en rapport avec un défaut de perfusion des organes cibles (cœur, cerveau, reins). Ces anomalies de la perfusion tissulaire sont essentiellement dues à une rarefaction artériolo-capillaire, associée à une altération de la réactivité artériolaire, elle-même en rapport avec une dysfonction endothéliale.

Normaliser la pression artérielle et préserver, voire restaurer, une perfusion tissulaire optimale sont probablement les enjeux et les objectifs essentiels d'un traitement antihypertenseur ; l'atteinte de ces deux objectifs permettra d'améliorer encore le pronostic cardiovasculaire des hypertendus.

Les complications ischémiques de l'hypertension artérielle (HTA) sont précédées par un défaut de perfusion des organes cibles (cœur, rein, cerveau). Ces anomalies de la perfusion tissulaire sont en rapport avec des altérations vasculaires à l'origine et/ou résultant de la maladie hypertensive. Au niveau de la microcirculation, ces anomalies sont essentiellement représentées par une dysfonction endothéliale et une rarefaction artériolocapillaire. Abaisser efficacement le niveau de pression artérielle systolique tout en préservant le plus longtemps possible une perfusion tissulaire optimale est actuellement un enjeu majeur de la prise en charge de la maladie hypertensive pour améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients hypertendus.

■ LA RAREFACTION ARTERIOLO-CAPILLAIRE ALTERE LA RESERVE CORONAIRE ET MAJORE LES VALEURS TENSIONNELLES

Les techniques d'imagerie par PET-scan permettent de mesurer de manière non invasive et

fiable le débit de perfusion myocardique dans les conditions basales et après différentes interventions pharmacologiques. La réserve de perfusion myocardique est définie comme le rapport du débit coronaire maximal (vasodilatation au dypiridamole le plus souvent) au débit coronaire de repos. La réserve coronaire est diminuée de moitié chez des hypertendus asymptomatiques récemment diagnostiqués en l'absence de toute sténose des gros troncs artériels coronaires [1]. Les travaux réalisés par différentes équipes sont concordants et permettent de relier la rarefaction artériolo-capillaire constatée au niveau de la microcirculation coronaire lors de l'HTA à l'altération précoce de la perfusion myocardique, quantifiable par la mesure de la réserve coronaire (*tableau I*).

L'importance de la microcirculation artériolocapillaire dans la perfusion tissulaire et dans la régulation du niveau de pression artérielle est actuellement bien documentée [2]. En effet, l'HTA entraîne des altérations vasculaires qui se traduisent par un remaniement de la structure des artéioles, associé à une hyper-réactivité aux stimuli vasoconstricteurs, ainsi que par une diminution de la lumière de ces vaisseaux, contribuant ainsi à leur occlusion progressive. Ces altérations sont associées, en aval, à une rarefaction capillaire d'abord fonctionnelle, puis anatomique. Cette diminution de la densité en capillaires des tissus de l'organisme a pour conséquence d'altérer le débit de perfusion des organes essentiels et d'augmenter les

Maladie	Réserve coronaire
Hypertension	
● Hypertrophie excentrique	2,9 ± 0,6
● Hypertrophie concentrique	2,3 ± 0,8
● Remodelage concentrique	2,0 ± 0,7
Autres facteurs de risque cardiovasculaires	
● Hypercholestérolémie	2,2 ± 0,7
● Diabète	
– Sans rétinopathie	2,8 ± 0,3
– Nouvelle rétinopathie	2,3 ± 0,3
– Rétinopathie avérée	1,6 ± 0,2

Tableau 1 : Modifications de la réserve coronaire au cours de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'hypercholestérolémie isolée (revue de la littérature).

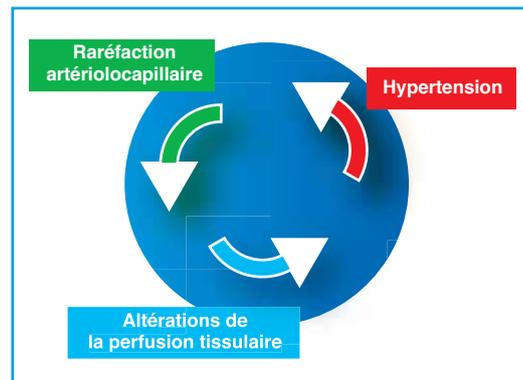


Fig. 2 : Le cercle vicieux de la maladie hypertensive et de ses complications ischémiques.

résistances vasculaires périphériques. Nous avons montré dans une étude récente [3] qu'une diminution de la densité capillaire évaluée au niveau cutané est associée à une élévation de la pression artérielle systolique (PAS), notamment aortique (fig. 1).

Au total, la raréfaction artériolocapillaire observée lors de l'HTA contribue, d'une part, à diminuer la surface d'échange entre le sang et les tissus ; d'autre part, à augmenter notablement les résistances hémodynamiques locales, c'est-à-dire le frein à l'écoulement du sang dans la microcirculation. Diminution des échanges signifie diminution de perfusion d'oxygène et de métabolites et donc, à terme, souffrance de l'organe "cible". L'augmentation des résistances périphériques participe à l'augmentation de manière significa-

tive du niveau de pression artérielle. Ce deux processus contribuent à entretenir un véritable cercle vicieux lors de la maladie hypertensive (fig. 2).

■ UNE PA SYSTOLIQUE ELEVEE ALTERE LA PERFUSION TISSULAIRE

Plusieurs équipes ont montré, en utilisant différentes techniques de mesure, que la réserve coronaire des patients hypertendus est négativement corrélée à la PAS (fig. 3) [4, 5]. Ainsi, plus le niveau de pression artérielle systolique est élevé, plus la réserve de perfusion myocardique est altérée. Cette corrélation est à rapprocher du fait que la pression artérielle systolique est le paramètre le plus prédictif de la survenue d'un événement coronaire dès l'âge de 50 ans [6, 7].

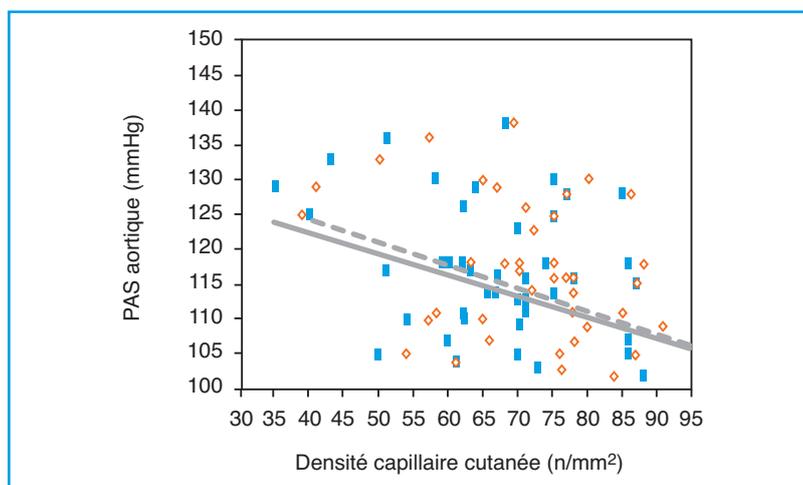


Fig. 1 : La densité capillaire cutanée est négativement corrélée au niveau de pression artérielle systolique aortique [3].

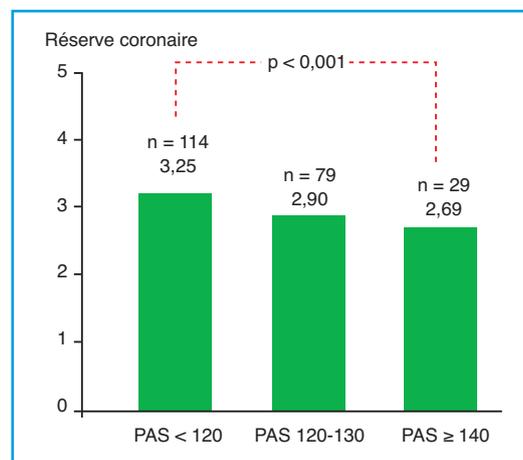


Fig. 3 : Réserve de perfusion myocardique selon les catégories de PAS chez 222 sujets asymptomatiques (étude MESA), d'après Wang et al. [4].

■ LES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ALTERENT LA PERFUSION TISSULAIRE

La majorité des facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité, la sédentarité ou encore le tabagisme entraînent des altérations microvasculaires structurales et/ou fonctionnelles. Ainsi, ces différents facteurs de risque ont, avec l'HTA, pour point commun d'altérer la perfusion myocardique indépendamment de toute sténose des gros troncs coronaires.

1. – Intolérance au glucose et diabète de type 2

De récents travaux [8] ont mis en évidence une diminution de la réserve coronaire chez les sujets intolérants au glucose, et une diminution encore plus importante chez les diabétiques de type 2. Chez ces derniers, la réduction de la réserve coronaire est encore plus marquée en cas d'HTA associée. Ces anomalies sont à relier aux altérations microvasculaires précocement constatées lors du diabète, ces altérations pouvant même intervenir à un stade infraclinique, dès lors que les patients ont des parents atteints de diabète [8, 9].

Ainsi, les altérations microcirculatoires pourraient être très précoces et peut-être participer à la genèse de maladies comme l'HTA ou le diabète.

2. – Perturbations du métabolisme lipidique

Les perturbations du métabolisme lipidique jouent également un rôle déterminant dans la perfusion tissulaire. Ainsi, Kaufmann *et al.* [10] ont montré qu'il existe une parfaite linéarité entre l'augmentation du LDL-cholestérol et la diminution de la réserve coronaire. Parallèlement, il a été démontré que l'augmentation du taux de HDL-cholestérol, cardioprotecteur, entraîne, lui, une amélioration de la perfusion myocardique, par un mécanisme NO-dépendant permettant d'améliorer la fonction microcirculatoire [11].

3. – Syndrome métabolique

Dans un modèle expérimental de syndrome métabolique (rat Zucker obèse), la réduction de

la lumière artériolocapillaire associée à une augmentation de la pression artérielle se traduit par une altération de la perfusion tissulaire myocardique et rénale et une progression de la maladie vasculaire périphérique diabétique [12]. Une étude récente a également montré qu'il existe chez le sujet obèse une corrélation négative significative entre la densité capillaire et le degré d'insulinorésistance [13]. La raréfaction capillaire, en majorant à la fois l'insulinorésistance et les valeurs de pression artérielle, entraîne un véritable cercle vicieux, déclenchant et aggravant le syndrome X.

4. – Tabagisme

D'après les résultats d'une étude parue en 2000 [14], les fumeurs présentent une réduction significative de 21 % de leur réserve coronaire par rapport à des sujets témoins, et cela en l'absence de toute atteinte athéromateuse des gros troncs coronaires. Chez ces fumeurs, la vitamine C permet de restaurer leur perfusion myocardique en s'opposant au stress oxydatif généré par le tabac et donc en limitant les anomalies fonctionnelles du réseau microvasculaire.

■ LA FINALITE DES TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS: MIEUX PERFUSER POUR MIEUX PROTEGER

A la lumière de ces différents travaux, l'hypertension apparaît comme une maladie de l'ensemble de l'arbre vasculaire. Aussi, pour être pleinement efficaces sur les pressions artérielles systolique et pulsée, mais également améliorer la perfusion tissulaire en particulier myocardique, les traitements antihypertenseurs doivent avoir un impact vasculaire spécifique sur les gros troncs artériels comme sur la microcirculation artériolocapillaire.

Dès lors, nous pouvons espérer rompre avec le pronostic défavorable de la maladie hypertensive et mieux prévenir les complications ischémiques de l'hypertendu. Cependant, les diverses classes thérapeutiques diffèrent dans leur capacité à améliorer la perfusion tissulaire [15, 16].

Une étude pilote a récemment évalué les effets de 6 mois de traitement par la plurithérapie perindopril/indapamide sur la réserve coronaire de patients hypertendus nouvellement diagnostiqués [1]. Les patients, âgés en moyenne de 57 ans, présentaient à l'inclusion une PAS comprise entre 160 et 170 mmHg et une PAD comprise entre 95 et 109 mmHg. Ces patients étaient exempts de toute atteinte angineuse documentée par une épreuve d'effort négative. La réserve coronaire était évaluée par PET-scan. Les résultats de cet essai montrent qu'après 6 mois de traitement la plurithérapie perindopril/indapamide restaure une perfusion myocardique optimale chez ces patients hypertendus ($p = 0,05$). Cet effet bénéfique de la plurithérapie perindopril/indapamide s'explique, en partie, par le rétablissement d'une densité capillaire fonctionnelle myocardique efficace,

comme cela a été montré dans un modèle expérimental d'hypertension artérielle [17].

■ CONCLUSION

Les altérations microvasculaires observées lors de la maladie hypertensive sont associées aussi bien aux altérations de la perfusion tissulaire qu'à l'élévation des chiffres tensionnels, et de la PAS en particulier. Ces développements récents incitent aujourd'hui à évaluer les différents traitements antihypertenseurs en fonction de leur capacité à corriger ces atteintes microvasculaires. Le but ultime reste non seulement d'optimiser le contrôle tensionnel des patients hypertendus mais également d'augmenter leur perfusion tissulaire (myocardique en particulier) de manière à assurer une meilleure protection cardiovasculaire. ■

Bibliographie

1. MOURAD JJ, HANON O, DEVERRE JR. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy : a pilot PET study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2003 ; 4 : 94-5.
2. LEVY BI, AMBROSIO G, PRIES AR, STRUIJKER-BOUDIER HAJ. Microcirculation in hypertension : a new target for treatment. *Circulation*, 2001 ; 104 : 735-40.
3. DEBBABI H, UZAN L, MOURAD JJ, SAFAR M, LEVY BI, TIBIRICA E. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertension*, 2006 ; 19 : 477-83.
4. WANG L, JEROSCH-HEROLD M, JACOBS DR, SHAHAR E, FOLSOM AR. Coronary risk factors and myocardial perfusion in asymptomatic adults. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 565-72.
5. OLSEN MH, WACHTTELL K, MEYER C *et al.* Association between vascular dysfunction and reduced myocardial flow reserve in patients with hypertension : a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*, 2004 ; 18 : 445-52.
6. SAFAR ME. Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. *Hypertension*, 2004 ; 44 : 121-2.
7. FRANKLIN SS, LARSON MG, KHAN SA. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging ? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2001 ; 103 : 1245-9.
8. PRIOR JO, QUINONES MJ, HERNANDEZ-PAMPALONI M *et al.* Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005 ; 111 : 2291-8.
10. JORNESKOG G, KALANI M, KUHL J *et al.* Early microvascular dysfunction in healthy normal-weight males with heredity for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005 ; 28 : 1495-7.
11. KAUFMANN PA, GNECCHI-RUSCONE T, SCHAFERS KP, LÜSCHER TF, CAMICI PG. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 103-9.
12. LEVKAU B, HERMANN S, THEILMEIER G *et al.* High-density lipoprotein stimulates myocardial perfusion in vivo. *Circulation*, 2004 ; 110 : 3355-9.
13. SCHREIHOFFER AM, HAIR CD, STEPP DW. Reduced plasma volume and mesenteric vascular reactivity in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004 ; 288 : R253-261.
14. DE JONGH RT, SERNE EH, UZERMAN RG, DE VRIES G, STEHOUWER C. Impaired microvascular function in obesity. Implications for obesity associated microangiopathy, hypertension and insulin resistance. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2529-35.
15. KAUFMANN PA, GNECCHI-RUSCONE T, DI TERLIZZI M, SCHAEFFERS KP, LUSCHER TF, CAMICI PG. Coronary heart disease in smokers, vitamin C restores coronary microcirculation function. *Circulation*, 2000 ; 102 : 1233-8.
16. AKINBOBOYE OO, CHOU RL, BERGMANN SR. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists : A comparison of lisinopril and losartan. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 703-9.
17. BUUS NH, BOTTHNER M, JORGENSEN CG *et al.* Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or β blockade in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2004 ; 44 : 465-70.
18. LEVY BI, DURIEZ M, SAMUEL JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats. Effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens*, 2001 ; 14 : 7-13.