mt cardio 2005 ; 1 : 449-60

Vasomotricité coronaire et hypertension artérielle

Alain Nitenberg[1], Isabelle Antony[2]

[1] Service de physiologie et d'exploration fonctionnelle, CHU Jean-Verdier, AP-HP, Avenue du 14-Juillet, 93140 Bondy
<alain.nitenberg@jvr.aphp.fr>
[2] Service de cardiologie, clinique Claude-Bernard, Ermont, France

Résumé. L'hypertension artérielle est un facteur de risque coronaire majeur lié à l'athérosclérose. Par ailleurs, plusieurs arguments suggèrent l'existence d'épisodes « d'ischémie myocardique » silencieuse ou non chez les hypertendus sans sténose coronaire et en fait, plusieurs processus physiopathologiques impliqués dans les altérations du lit vasculaire coronaire sont délétères au maintien de l'équilibre entre la demande et l'apport en oxygène du myocarde et à l'adaptation de la circulation et du débit coronaire à une augmentation de la demande en oxygène du myocarde. En dehors de l'athérosclérose coronaire et des modifications de la structure des artères et des artérioles coronaires, la fibrose périvasculaire limite la surface fonctionnelle des microvaisseaux, qui sont par ailleurs comprimés par la pression intramyocardique élevée, ce qui diminue la capacité de dilatation de la microcirculation. De plus, dans l'hypertension artérielle, la dilatation endothélium-dépendante médiée par le monoxyde d'azote est déprimée, principalement par la stimulation du stress oxydant consécutive à l'augmentation de la contrainte mécanique exercée sur l'endothélium vasculaire, ce qui altère l'adaptation du débit coronaire à l'augmentation de la demande métabolique du myocarde. Parce que le stress oxydant joue également un rôle déterminant dans l'oxydation du LDL-cholestérol, les conséquences de l'hypertension artérielle peuvent être rassemblées dans un schéma physiopathologique intégratif. Toutes ces modifications ne sont pas liées à l'hypertrophie myocardique, bien que cette dernière aggrave les conséquences des altérations circulatoires. Certains traitements antihypertenseurs peuvent avoir des effets bénéfiques en diminuant la masse myocardique à perfuser et la pression artérielle, en rétablissant une structure et une fonction normales des vaisseaux, et en améliorant la vasomotricité coronaire.

Mots clés : hypertension artérielle, vasomotricité coronaire, stress oxydant, athérosclérose

Abstract. Coronary vasomotion in arterial hypertension. Arterial hypertension is a major coronary risk factor due to an increased prevalence of coronary atherosclerosis. On the other hand, many arguments are suggestive of symptomatic or silent episodes of "myocardial ischemia" in hypertensive patients without coronary artery stenosis, and several pathophysiological processes that are implicated in coronary vascular changes are detrimental for the oxygen demand/supply equilibrium and adaptation of coronary circulation and coronary blood flow to an increase in myocardial oxygen demand. Apart from coronary atherosclerosis and structure changes in epicardial vessels and of the coronary arterioles, perivascular fibrosis limits the functional area of the vessels which are also compressed by a higher intramyocardial pressure, resulting in a reduction of dilating capacity of the microcirculation. In addition, in arterial hypertension the endothelium-dependent nitric oxide dilation of coronary vessels is depressed, mainly because oxidative stress is enhanced by mechanical stress, thus impairing the adaptation of coronary circulation to changes in myocardial oxygen demand. Because oxidative stress also plays a major role in oxidation of LDL-cholesterol, consequences of arterial hypertension may be gathered in an integrative pathophysiological pattern. All these changes do not depend on myocardial hypertrophy, although myocardial hypertrophy aggravates the disorders. Antihypertensive therapy may have beneficial effects by reducing myocardial mass and arterial pressure, by restoring a normal vascular structure and architecture, and by improving coronary vasomotion.

Key words: hypertension, coronary vasomotion, oxidative stress, atherosclerosis

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

mtc

Correspondance : A. Nitenberg

Le système circulatoire est une cible majeure de l'hypertension artérielle qui accroît le risque d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque. La morbidité et la mortalité d'origine cardiaque sont augmentées par l'hypertension artérielle, en particulier en raison de l'augmentation de la prévalence de l'athérosclérose coronaire [1]. Cependant, en dehors des conséquences de la maladie coronaire athéromateuse, de nombreux facteurs contribuent aux complications cardiaques de l'hypertension artérielle, y compris chez les patients ne présentant pas de lésions coronaires angiographiquement visibles. En effet, chez ces patients, de nombreux arguments plaidaient en faveur d'épisodes d'« ischémie myocardique » silencieuse ou

symptomatique : douleurs thoraciques typiques, épreuve d'effort ou enregistrement ambulatoire anormaux, production de lactate lors de l'entraînement électrosystolique auriculaire, scintigraphie myocardique au Thallium anormale, fibrose myocardique interstitielle [2-5]. Plusieurs études ont montré que l'hypertension artérielle est responsable d'anomalies structurelles et fonctionnelles précoces qui touchent l'ensemble de la circulation coronaire, des artères coronaires épicardiques aux capillaires, et ce avant le développement de toute sténose coronaire. Toutes ces modifications participent au déséquilibre entre la demande en oxygène du myocarde, qui est augmentée chez l'hypertendu, et l'apport, même lorsqu'il n'y a pas de sténose coronaire. En effet, en l'absence de sténose coronaire, l'adaptation du débit coronaire à l'augmentation de la demande métabolique du myocarde dépend de la capacité de la circulation coronaire à augmenter sa surface de section. Parce que la microcirculation est l'une des cibles de l'hypertension artérielle, les altérations structurelles et fonctionnelles de la microcirculation coronaire méritent une attention particulière afin d'améliorer la compréhension de la physiopathologie coronaire et des effets bénéfiques des thérapeutiques antihypertensives [6]. Dans cette revue, nous verrons que chez les hypertendus le débit coronaire ne répond pas à l'augmentation de la demande métabolique du myocarde, non seulement parce qu'il n'y a pas de croissance proportionnelle du lit vasculaire et de la masse myocardique à perfuser, mais également parce qu'il existe des altérations de la structure et de la fonction vasculaire.

Ces anomalies de la circulation coronaire, qui ont des conséquences importantes sur la perfusion myocardique et la fonction cardiaque, contribuent aux conséquences de l'hypertension artérielle telles que l'insuffisance cardiaque, les arythmies ventriculaires et la mort subite [7]. Enfin, bien que la pression artérielle puisse être normalisée par le traitement antihypertenseur, la prévention ou l'amélioration des altérations des organes cibles ne sont pas toujours corrélées à la baisse de la pression artérielle.

Liste des abréviations
AP-1 : *activator protein-1*
ET-1 : endothéline 1
GMPc : guanosine monophosphate cyclique
ICAM-1 : *intercellular adhesion molecules-1*
IP3 : inositol triphosphate
MCP-1 : *monocyte chemoattractant factor-1*
NO : monoxyte d'azote
PGI2 : prostacycline
VCAM-1 : *vascular cell adhesion molecules-1*

Dépression de la vasodilation coronaire dans l'hypertension artérielle

Artères coronaires épicardiques

L'augmentation de la pression artérielle altère la vasomotricité des artères coronaires épicardiques qui sont très sensibles à toute augmentation de la pression. Ainsi, une augmentation brutale et transitoire de la pression artérielle dans une artère isolée altère la réponse à la sérotonine, et résulte en une constriction du vaisseau comparable à celle observée après abrasion de l'endothélium *(figure 1)*. Tout se passe comme s'il s'était produit une « sidération » de l'endothélium [8]. La responsabilité de la dysfonction endothéliale dans les anomalies de la vasodilatation coronaire est confirmée par l'injection intracoronaire d'acétylcholine [9] *(figure 2)*, un vasodilatateur endothélium-dépendant, ou le test au froid [10] qui tous deux induisent une vasoconstriction coronaire alors que chez le sujet normal on observe une vasodilatation *(figure 3)*. De même, la vasodilatation flux-dépendante [11] *(figure 3)* et la dilatation physiologique lors de l'exercice sont abolies chez l'hypertendu [12] *(figure 4)*. Bien que ces anomalies puissent résulter d'une augmentation de la réponse sympathique, elles sont essentiellement dépendantes d'une dépression de la fonction endothéliale vasodilatatrice car la vasodilatation endothélium-indépendante est préservée [11-13] *(figure 3)*.

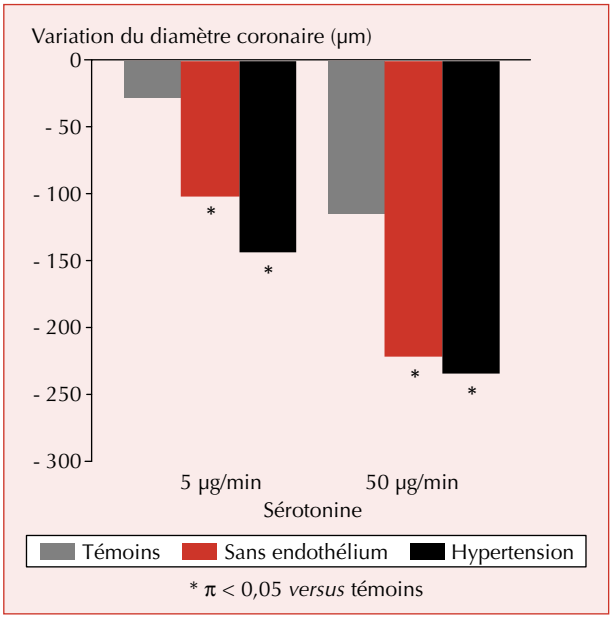

Figure 1. Variations du diamètre coronaire induites par la sérotonine après abrasion de l'endothélium coronaire et après une brève augmentation de la pression de perfusion (d'après [8]).

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

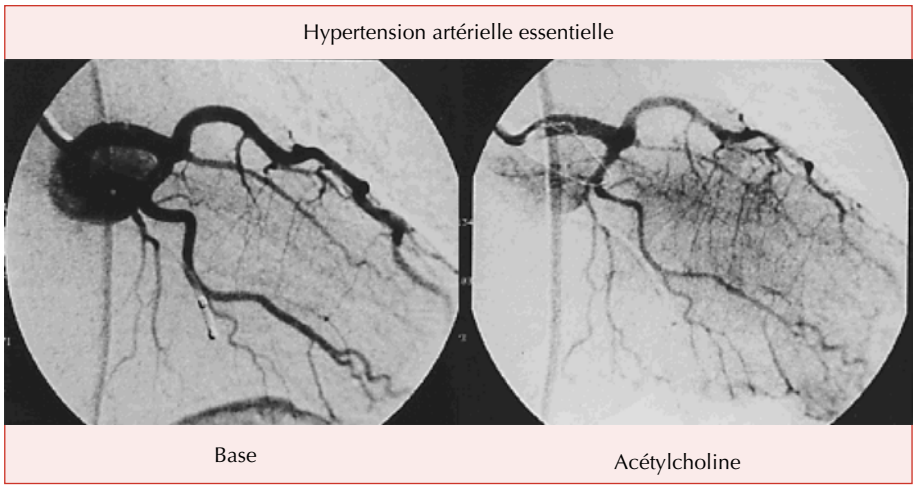

Figure 2. Angiographie coronaire. Réponse à l'injection intracoronaire d'acétylcholine chez un patient hypertendu dont les artères coronaires sont angiographiquement normales.

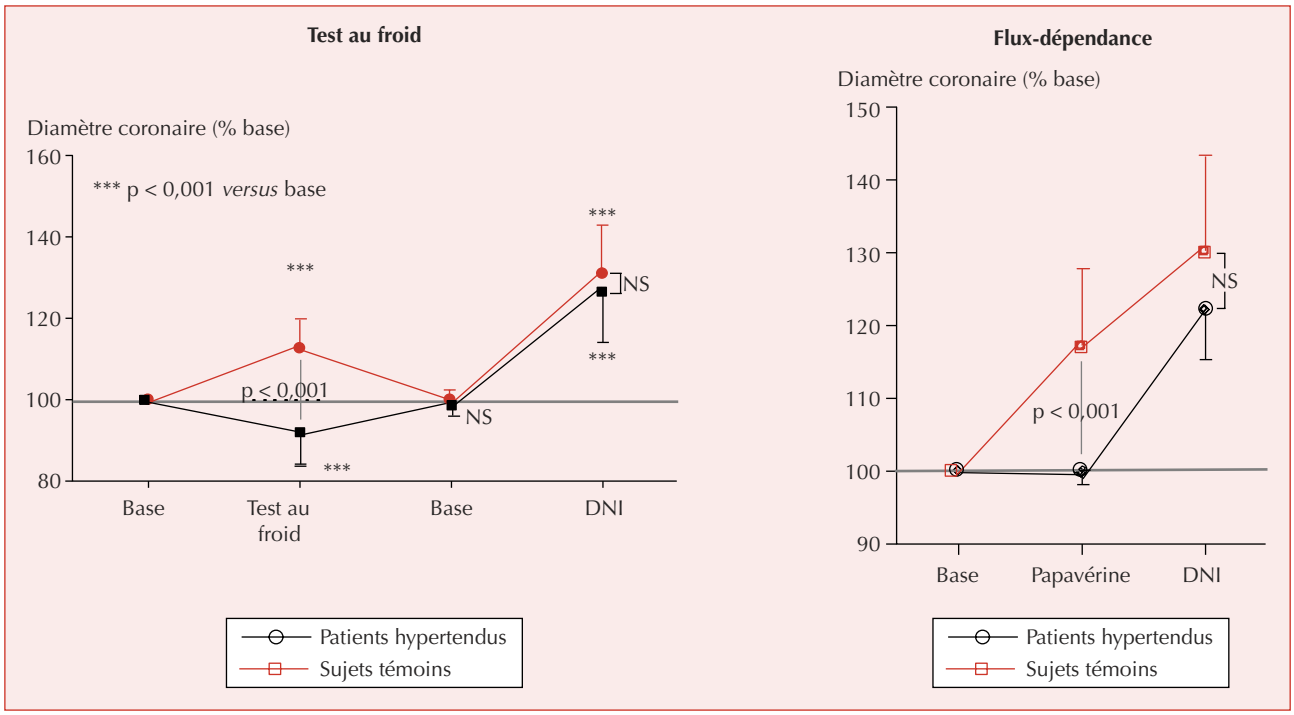

Figure 3. ***À gauche :*** variations du diamètre des artères coronaires lors du test au froid (d'après [10]). ***À droite :*** variations du diamètre coronaire lors de l'augmentation de la vitesse d'écoulement du sang induite par l'injection intracoronaire de papavérine (d'après [11]). À noter que la dilatation endothélium-indépendante induite par le dinitrate d'isosorbide est préservée (DNI).

Petites artères et artérioles coronaires

La vasodilatation de la microcirculation est également déprimée dans l'hypertension artérielle. Ceci n'est pas seulement la conséquence de la fibrose vasculaire et périvasculaire et de la compression myocardique, parce qu'il existe également une dépression des mécanismes vasodilatateurs physiologiques. Ainsi, le débit coronaire augmente faiblement lorsque la demande en oxygène du myocarde est augmentée par l'entraînement électrosystolique

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

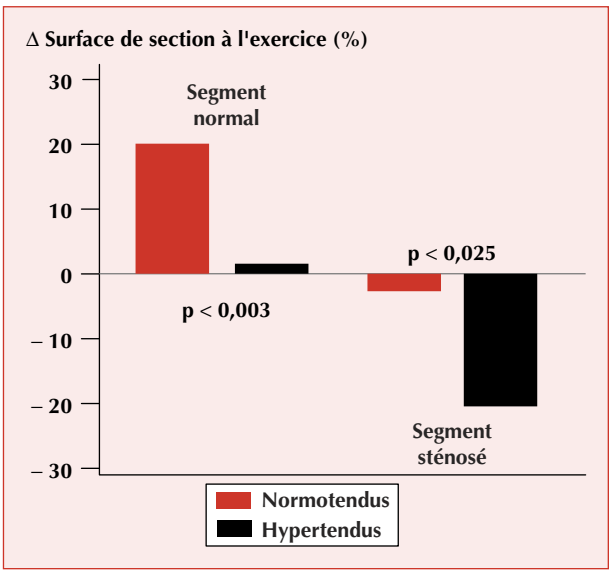

Figure 4. Lors de l'exercice, les artères coronaires non sténosées se dilatent chez les sujets normotendus et ne changent pas de calibre chez les hypertendus. Les segments coronaires sténosés ont une réponse neutre chez les normotendus et se contractent chez les hypertendus (d'après [13]).

auriculaire ou par le test au froid [4, 10] *(figure 5)*. Là encore, l'implication d'une dysfonction endothéliale est suggérée par l'injection intracoronaire d'acétylcholine *(figure 6)* qui n'induit pas d'augmentation du débit coronaire chez l'hypertendu [14]. Parce que la dilatation de la microcirculation peut être obtenue à l'aide d'agents pharmacologiques, cette réponse anormale démasque un découplage entre demande métabolique du myocarde et apport en oxygène [15].

Conséquences des anomalies de la vasodilatation coronaire sur la perfusion myocardique

L'absence d'augmentation du diamètre des artères coronaires en dépit de l'augmentation du débit coronaire fait que la vitesse d'écoulement du sang est augmentée en permanence dans les gros troncs coronaires dans l'hypertension artérielle *(figure 7)*, et ce d'autant plus qu'il n'y a pas chez l'hypertendu d'adaptation géométrique des artères coronaires (pas de remodelage excentrique avec augmentation du diamètre coronaire) [16]. La contrainte de cisaillement longitudinale est donc augmentée de façon permanente. De plus, la distensibilité coronaire est diminuée, non seulement parce que l'épaississement de la paroi et la fibrose intramurale diminuent la compliance des artères coronaires, mais également parce que le tonus vasomoteur reste élevé [17]. Le stress pulsatile est donc accru et la fonction « réservoir » des artères coronaires est diminuée, ce qui peut détériorer la restitution diastolique du flux coronaire. En effet, des travaux expérimentaux ont montré qu'une augmentation de la rigidité des grosses artères coronaires est responsable d'une diminution du transfert de débit vers la microcirculation coronaire pour une pression de perfusion donnée, en particulier dans les couches sous-endocardiques [15, 18].

En ce qui concerne la microcirculation coronaire, les anomalies de la vasodilatation coronaire aggravent les conséquences très importantes des anomalies structurelles consécutives à l'hypertension artérielle qui réduisent la lumière vasculaire *(figure 8)* (hypertrophie de la média, raréfaction vasculaire, fibrose pariétale et périvasculaire, compression diastolique), anomalies qui se traduisent par une diminution parfois très importante de la réserve de débit coronaire [19].

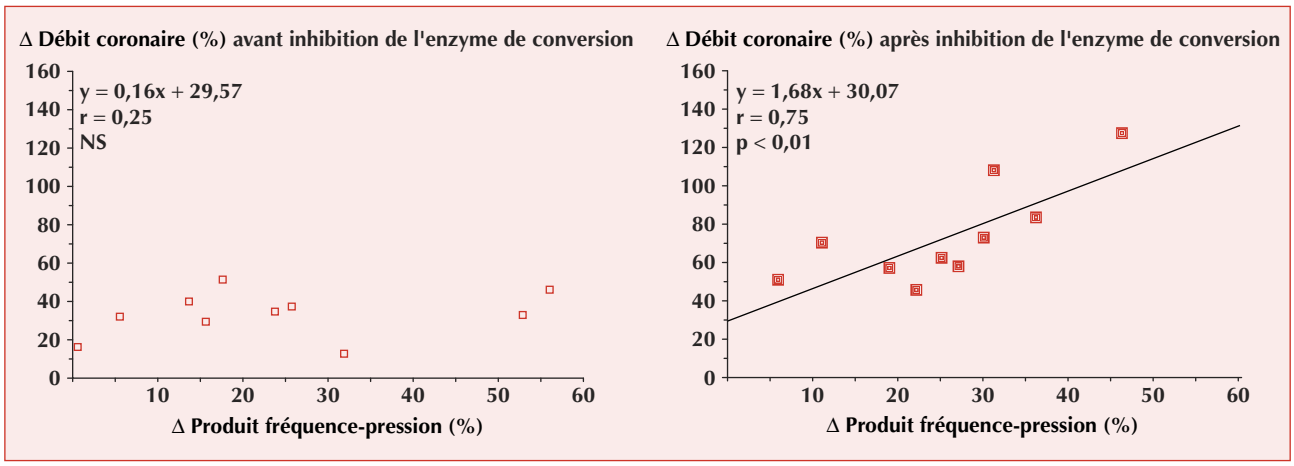

Figure 5. ***À gauche :*** l'augmentation de la demande métabolique du myocarde pendant le test au froid n'entraîne pas d'augmentation du débit coronaire malgré l'augmentation de la demande métabolique du myocarde estimée par le produit fréquence-pression. ***À droite :*** après administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, on observe le rétablissement du couplage entre demande métabolique du myocarde et débit coronaire (d'après [15]).

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

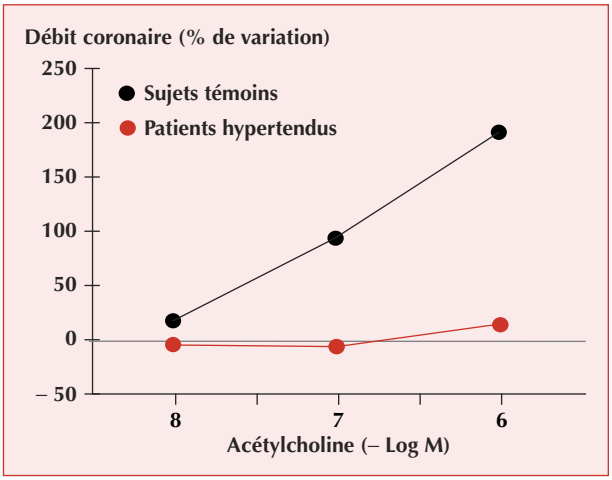

Figure 6. L'injection intracoronaire d'acétylcholine n'entraîne pas d'augmentation du débit coronaire chez les hypertendus alors qu'on observe une augmentation dose-dépendante du débit chez les sujets normotendus (d'après [14]).

En résumé, la conjonction de modifications structurelles et d'une dépression de la vasodilatation coronaire qui touchent les artères épicardiques et la microcirculation coronaires sont des facteurs très importants de déséquilibre entre la demande et l'apport en oxygène au myocarde dans l'hypertension artérielle, et ce en dehors de toute sténose coronaire. Les conséquences de toutes ces anomalies s'ajoutent donc à celles propres aux sténoses coronaires pour faire toute la gravité de la maladie, conséquences auxquelles il faut encore ajouter celles liées à l'hypertrophie myocardique, qui augmente la distance intercapillaire et par conséquent la distance de diffusion de l'oxygène vers les mitochondries dont certaines peuvent être privées d'un apport en oxygène adapté à leur besoin.

Physiopathologie des anomalies de la vasomotricité coronaire

Les altérations fonctionnelles de la circulation coronaire liées à l'hypertension artérielle sont essentiellement dues à l'augmentation de la contrainte mécanique [20]. L'augmentation de la contrainte mécanique est due à la fois à une augmentation de la contrainte radiaire liée à la pression, à une augmentation de la contrainte de cisaillement longitudinale liée à la vitesse d'écoulement du sang et à une augmentation de la contrainte pulsatile.

Les mécanismes de transduction de la contrainte mécanique sont liés à la transmission des forces par l'intermédiaire du cytosquelette des cellules endothéliales et à

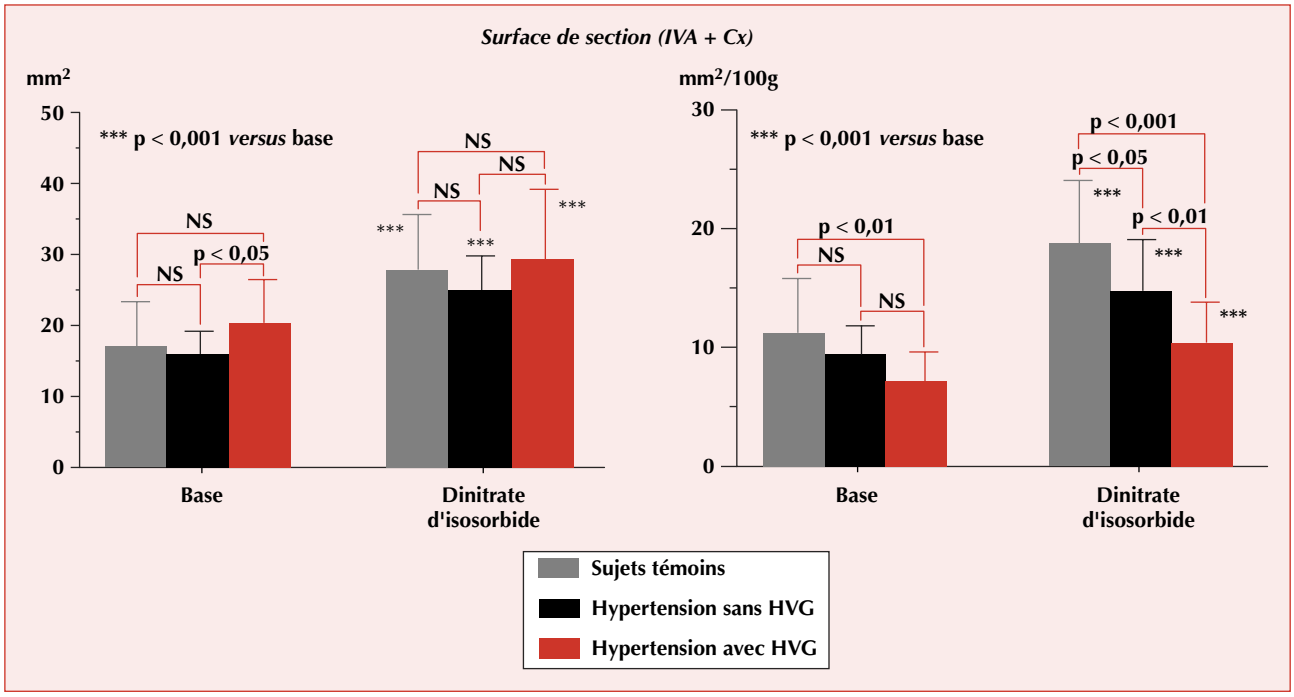

Figure 7. ***À gauche :*** la surface de section cumulée de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) et de l'artère circonflèxe (Cx) est comparable chez les sujets normotendus et chez les patients hypertendus, qu'il y ait ou non une hypertrophie ventriculaire gauche. Ceci est observé à l'état basal et après dilatation des artères par un dérivé nitré. ***À droite :*** l'indexation des surfaces par la masse myocardique du ventricule gauche montre une diminution de la surface de section des hypertendus d'autant plus importante qu'il existe une hypertrophie ventriculaire gauche (d'après [16]).

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

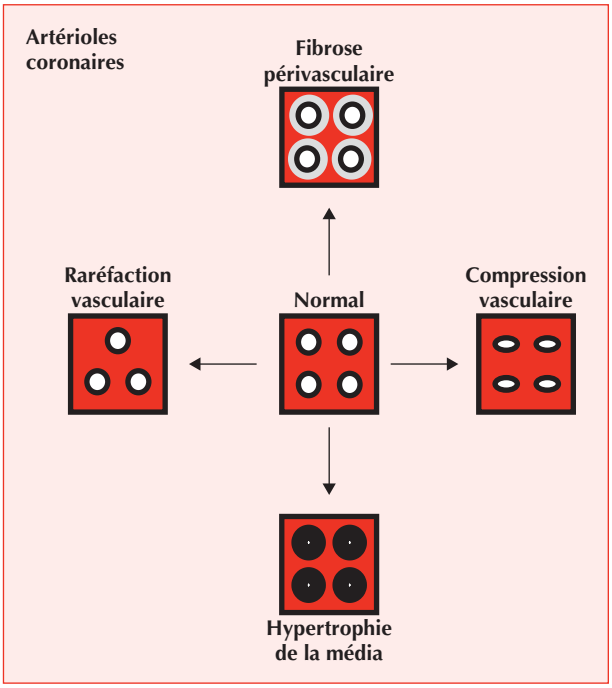

Figure 8. Représentation schématique des mécanismes responsables de la diminution de la surface de section des artérioles coronaires dans l'hypertension artérielle.

la transduction des forces en signaux biochimiques par l'intermédiaire de mécanotransducteurs [21]. Parce qu'elles sont en relation avec les protéines du cytosquelette, les intégrines pourraient servir à la transduction des signaux mécaniques en signaux biochimiques par l'intermédiaire d'un échange sodium-potassium [22, 23]. Les cellules endothéliales produisent alors des messagers (inositol triphosphate [IP_3] et guanosine monophosphate cyclique [GMP_c]) qui contrôlent la production de plusieurs substances vasomotrices parmi lesquelles la prostacycline (PGI_2), le monoxyde d'azote (NO) et l'endothéline 1 (ET-1) ainsi que de nombreux facteurs de croissance à l'origine de l'hypertrophie de la paroi vasculaire. Beaucoup de ces réponses sont médiées par l'activation des protéines G et de la protéine kinase C [24].

Parmi les cibles de la contrainte mécanique, une place particulière doit être accordée à la stimulation des NAD(P)H oxydases membranaires par la contrainte pulsatile dans l'hypertension artérielle à l'origine du stress oxydant et de la production de radicaux superoxydes [25, 26]. En effet, à partir du stress oxydant il est possible de construire un schéma physiopathologique intégré des anomalies de la vasomotricité coronaire et de l'initiation de l'athérosclérose par l'hypertension artérielle. En effet, les radicaux superoxydes, par l'intermédiaire de l'*activator protein-1* (AP-1), stimulent le *nuclear factor-κB* (NFκB) qui contrôle de très nombreux gènes dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, en particulier ceux impliqués dans le système rénine-angiotensine tissulaire *(figure 9)*. Ainsi, l'activation de l'enzyme de conversion, non seulement stimule la production d'angiotensine II, mais elle dégrade également la bradykinine qui a un effet relaxant sur la cellule musculaire lisse. L'augmentation de l'angiotensine II tissulaire et l'augmentation du nombre de récepteurs AT_1 stimule le système ortho-sympathique et la production d'ET-1 et enclenche alors un véritable cercle vicieux d'auto-amplification [27]. En effet, les récepteurs AT_1 activent les NAD(P)H oxydases, ce qui aggrave en retour le stress oxydant.

Le rôle du stress oxydant est déterminant dans l'inactivation du NO et la dépression de la vasodilatation endothélium-dépendante observée dans la circulation coronaire de l'hypertension artérielle, bien que cette dépression de la vasodilatation endothélium-dépendante, qui peut être observée chez les descendants normotendus de sujets atteints d'hypertension essentielle, puisse être liée à une déficience de la synthèse de NO qui serait alors à l'origine de l'hypertension artérielle [28]. Quoiqu'il en soit, l'augmentation de la contrainte de cisaillement longitudinale, *via* une augmentation de la fluidité membranaire qui active les G-protéines des cellules endothéliales, favorise la libération du calcium intracellulaire qui stimule l'expression de la NO-synthase et la production de NO [29, 30]. Mais, dans l'hypertension artérielle, les effets vasodilatateurs du NO sont déprimés en raison de la diminution de sa biodisponibilité parce qu'il est inactivé en se combinant aux radicaux superoxydes en surproduction pour former des péroxynitrites [31]. La dépression de la biodisponibilité du NO peut également être due à une diminution de la biodisponibilité du co-facteur de la NO-synthase, la tétrahydrobioptérine qui n'est active que sous sa forme réduite, ce qui contribue à l'augmentation de la production de radicaux superoxydes, le tout résultant là encore en un cercle vicieux d'auto-amplification.

Cependant, d'autres facteurs peuvent contribuer aux anomalies de la vasodilatation coronaire : diminution d'autres substances vasodilatatrices (prostacycline, bradykinine, facteur endothélial d'hyperpolarisation), ou augmentation de l'activité biologique de l'ET-1 due à la diminution de l'activité du NO, augmentation de la sensibilité des cellules musculaires lisses aux catécholamines, activation du système arginine-vasopressine, surproduction de dérivés vasoconstricteurs dépendant des cyclo-oxygénases des cellules endothéliales (thromboxane $A_{2'}$ et prostaglandine H_2).

Effets des traitements antihypertenseurs sur les anomalies de la vasomotricité coronaire

La circulation coronaire est une cible majeure des traitements anti-hypertenseurs afin de rétablir, autant que

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

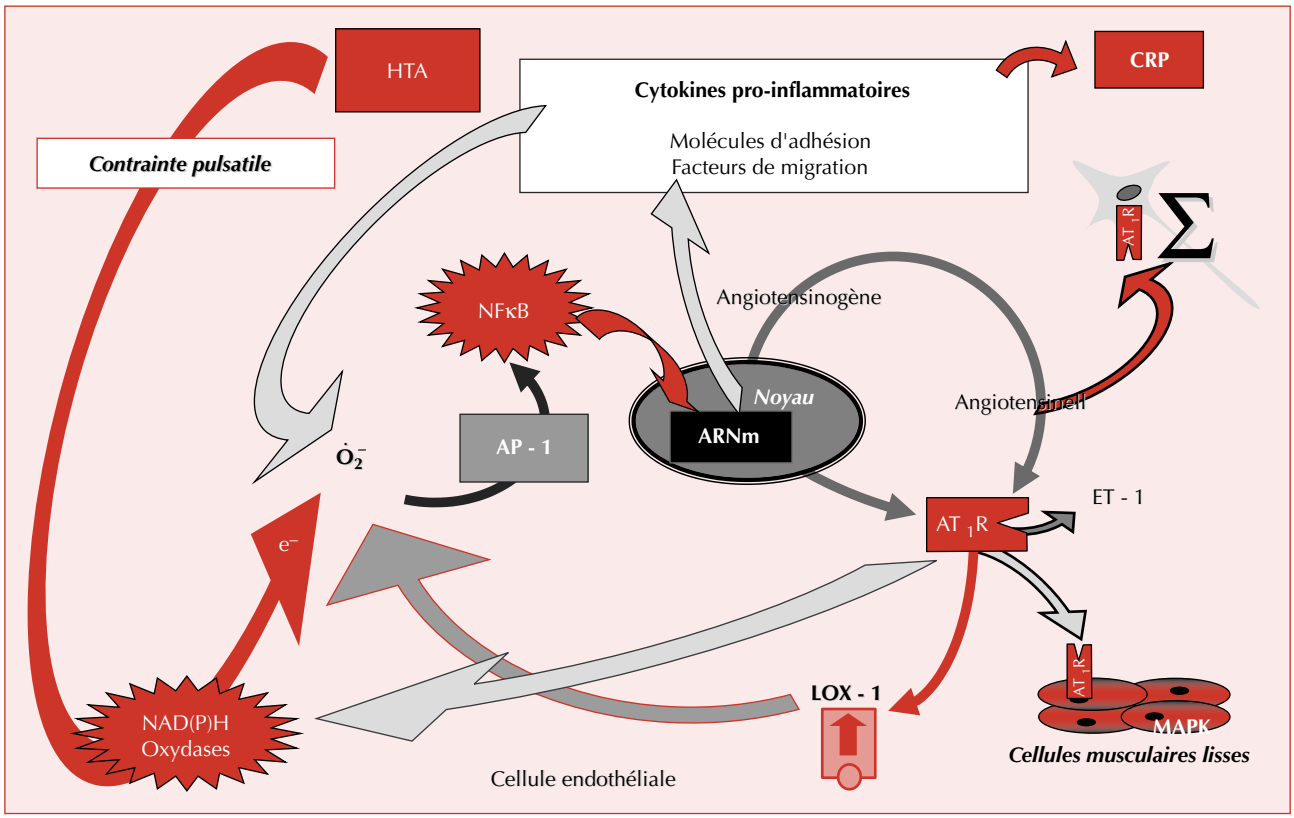

Figure 9. Schéma physiopathologique des mécanismes impliqués dans les conséquences de l'augmentation de la pression artérielle.
HTA = hypertension artérielle, NAD(P)H oxydases = nicotinamide adénine dinucléotide oxydases, O_2^- = radicaux superoxydes, AP-1 = *activator protein-1*, NFκB = *nuclear factor-κB*, ARNm = acide ribonucléique messager, AT_1R = récepteur à l'angiotensine II, Σ = système orthosympathique, ET-1 = endothéline-1, MAPK = *mitogen activator protein kinase*, LOX-1 = récepteur au LDL oxydé, CRP = protéine C-réactive.

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

faire se peut, une vasomotricité et une structure coronaires normales, ceci non seulement afin de rétablir une perfusion myocardique normale, mais également dans l'espoir de prévenir le développement de l'athérosclérose. Bien que quelques études aient été dédiées aux effets des traitements antihypertenseurs sur la circulation coronaire de l'homme, en particulier sur la vasomotricité des artères épicardiques, la plupart des travaux ont été réalisés sur de petits mammifères et les résultats doivent être extrapolés à l'homme avec précaution.

Effets des traitements antihypertenseurs sur les artères épicardiques

Le rétablissement d'une structure et d'une fonction normales représente donc un objectif important du traitement antihypertenseur, parce que ceci pourrait prévenir le développement de l'athérosclérose coronaire. Comme l'endothélium est supposé jouer un rôle clé dans la physiopathologie de l'athérosclérose coronaire, de nombreux travaux ont tenté d'évaluer l'amélioration de la fonction endothéliale, au travers de l'amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante en raison de sa simplicité de réalisation. Bien que la baisse de la pression artérielle soit un déterminant important de l'amélioration de la fonction endothéliale, certains agents anti-hypertenseurs possèdent des effets bénéfiques qui sont indépendants de la baisse de la pression artérielle.

Antagonistes calciques

Les antagonistes calciques sont des vasodilatateurs coronaires efficaces. Cependant, bien qu'ils augmentent le calibre des artères coronaires lors de l'exercice, ils ne rétablissent pas une réponse vasodilatatrice normale [32]. L'effet bénéfique a été attribué à une dépression de la réponse à l'ET-1, à une libération de facteur hyperpolarisant de la membrane ou de prostacycline, ou à une diminution de la synthèse de substances vasoconstrictrices dépendantes des cyclo-oxygénases (TXA_2, prostaglandine H_2) [33].

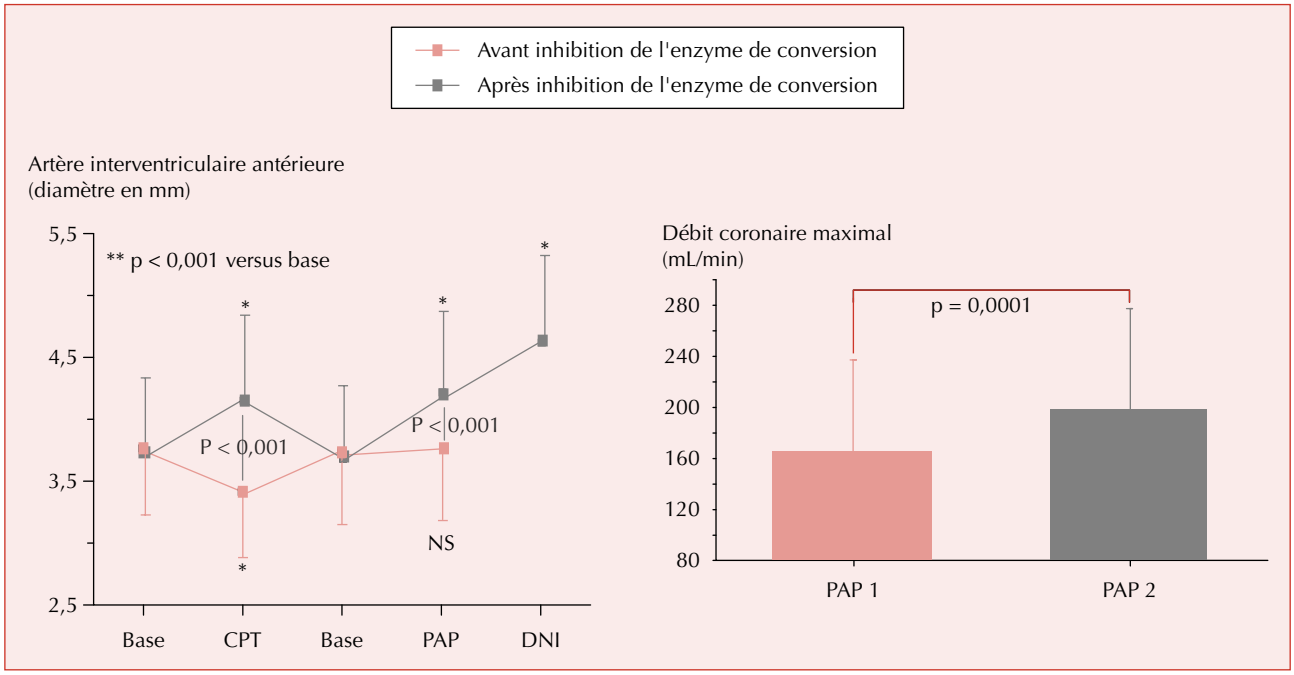

Figure 10. ***À gauche :*** variations du diamètre des artères coronaires chez les hypertendus avant et après inhibition de l'enzyme de conversion (d'après [15]). ***À droite :*** Le rétablissement d'une dilatation des artères coronaires normale par un inhibiteur de l'enzyme de conversion augmente le débit coronaire maximal induit par l'injection intracoronaire de papavérine (PAP) (d'après [36]).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Expérimentalement, le traitement de rats spontanément hypertendus par de l'ADN antisens de l'enzyme de conversion de l'angiotensine inhibe de façon permanente l'enzyme de conversion et diminue de façon prolongée la pression artérielle [34]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine, ils augmentent la libération de NO et de facteurs hyperpolarisant de la membrane [35]. Chez les hypertendus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion rétablissent la vasodilatation endothélium-dépendante des artères coronaires épicardiques, à la fois la vasodilatation flux-dépendante et la vasodilatation lors de la stimulation sympathique par le froid *(figure 10)* [15], ce qui améliore le débit coronaire maximal induit par l'injection intracoronaire de papavérine, démontrant ainsi que la dilatation des artères coronaires épicardiques augmentent la conductance du lit vasculaire coronaire [36]. On peut supposer que l'effet bénéfique est en partie dû à la diminution de l'activation des NAD(P)H oxydases par l'angiotensine II, ce qui augmente la biodisponibilité du NO en raison de la diminution du stress oxydant. Cependant, il est nécessaire de rappeler ici que les anti-oxydants, s'ils améliorent la vasodilatation endothélium-dépendante en aigu, n'entraînent aucune amélioration à long terme, ce qui laisse à penser que les conséquences du stress oxydant doivent être recherchées plus en amont, par exemple au niveau intramitochondrial. Néanmoins, l'inhibition de l'enzyme de conversion a un effet bénéfique direct sur la paroi vasculaire, meilleur que celui des antagonistes calciques et indépendant de la baisse de la pression artérielle [37].

Antagonistes des récepteurs AT_1 à l'angiotensine II

Les travaux consacrés aux effets des antagonistes des récepteurs AT_1 sur la circulation coronaire sont encore peu nombreux. Ces agents pharmacologiques semblent posséder des effets comparables à ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ils augmentent la production de substances vasodilatatrices par l'endothélium (NO, PGI_2, EDHF), diminuent la production d'ET-1 et d'anions superoxydes et de substances vasoconstrictrices cyclo-oxygénases dépendantes [38, 39]. Cependant, ils ne diminuent pas la synthèse d'angiotensine II (et son action sur les NAD(P)H oxydases) et la dégradation de la bradykinine, ce qui expliquerait en partie certaines différences avec les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.

Effets des traitements antihypertenseurs sur la microcirculation coronaire

L'adaptation fonctionnelle de la microcirculation coronaire à la demande métabolique du myocarde peut être améliorée par les traitements de l'hypertension artérielle qui améliorent la dilatation des petites artères et des artérioles. Ces effets bénéfiques se surajoutent à ceux liés à

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

la régression de l'hypertrophie de la média et de la fibrose vasculaire et périvasculaire mis en évidence par l'augmentation de la réserve coronaire [40]. On a ainsi démontré chez l'homme que l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion rétablit une relation normale entre l'augmentation de la demande métabolique du myocarde et le débit coronaire lors du test au froid *(figure 5)* [15]. De même, l'administration d'un antagoniste calcique améliore le débit coronaire lors de l'entraînement électrosystolique auriculaire.

L'implication de stress oxydant dans les anomalies de la vasomotricité de la microcirculation coronaire dans l'hypertension artérielle étant démontrée, les sources d'anions superoxydes pourraient se révéler être de nouvelles cibles thérapeutiques [41]. Des agents modulateurs du NF-κB qui contrôle de nombreux gènes, des inhibiteurs des récepteurs au LDL-oxydé sont d'autres cibles potentiellement intéressantes [42]. Enfin, le transfert de gènes pour des cibles spécifiquement impliquées dans les anomalies de la microcirculation liées à l'hypertension artérielle représente une voie de recherche intéressante, comme l'a montré par exemple la prévention de l'hypertrophie de la média induite par l'angiotensine II par un gène inhibant la NAD(P)H oxydase chez la souris [43].

Conclusion : des altérations de la vasomotricité coronaire à l'athérosclérose coronaire dans l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un des facteurs de risque majeur d'athérosclérose coronaire. Les raisons pour lesquelles l'hypertension artérielle favorise le développement de l'athérosclérose coronaire ne sont pas totalement élucidées, mais un certain nombre des anomalies de la vasomotricité identifiées peuvent être inclues dans un schéma physiopathologique intégré *(figures 11* et *12)*.

Les anions superoxydes, en plus de l'inactivation du NO, augmentent la perméabilité vasculaire au LDL-cholestérol [44]. L'augmentation de la rigidité de la paroi vasculaire consécutive aux anomalies structurelles et de la vasomotricité et l'augmentation de la contrainte de cisaillement longitudinale accroît également le transfert des lipides au travers de l'endothélium vers l'intima de l'artère et l'accumulation du LDL-cholestérol, une étape indispensable au développement de l'athérosclérose dans l'hypertension artérielle [45-48].

De plus, la dénudation endothéliale par les facteurs mécaniques accélère également le développement de

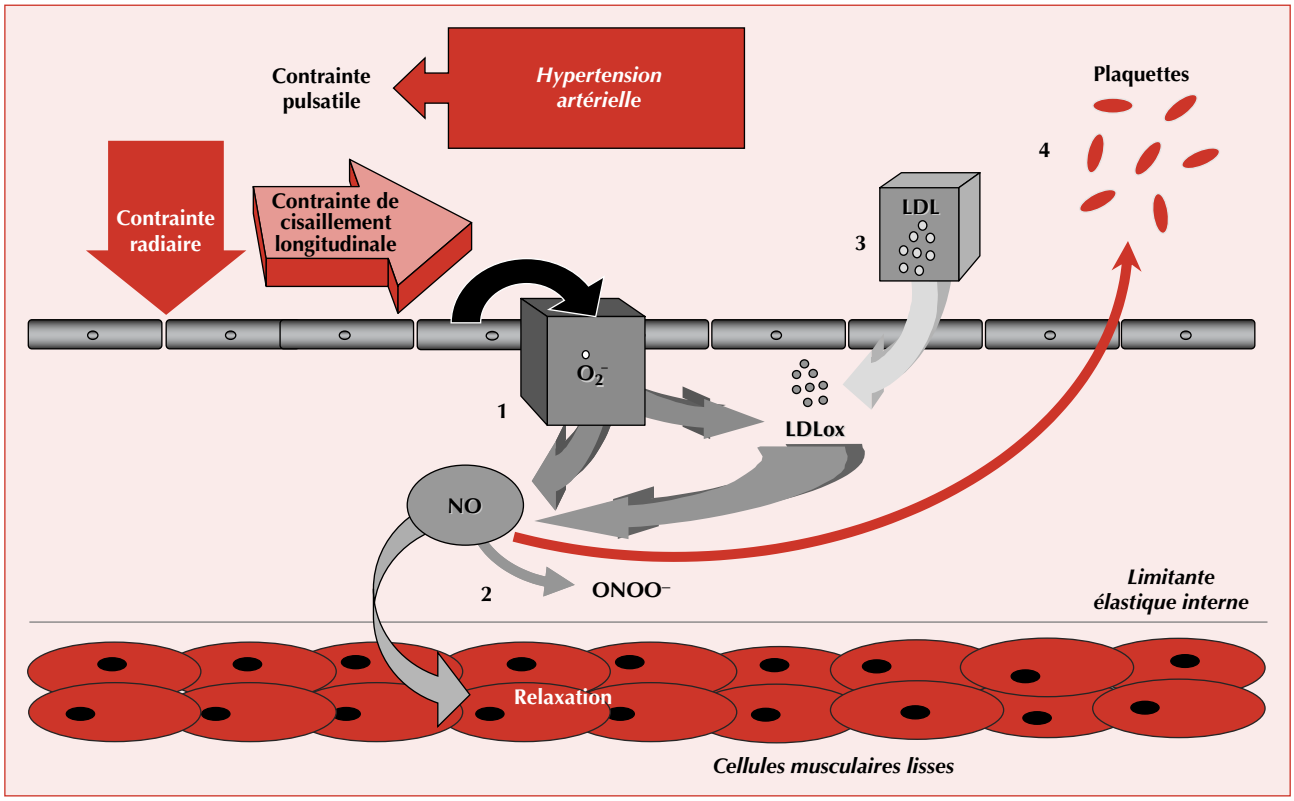

Figure 11. Le stress oxydant consécutif à l'augmentation de la contrainte pulsatile inactive le monoxyde d'azote (NO). Il en résulte une dépression de la relaxation des cellules musculaires lisses et de l'effet antiagrégant plaquettaire du NO. Par ailleurs les radicaux superoxydes oxydent le LDL-cholestérol (LDLox).

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

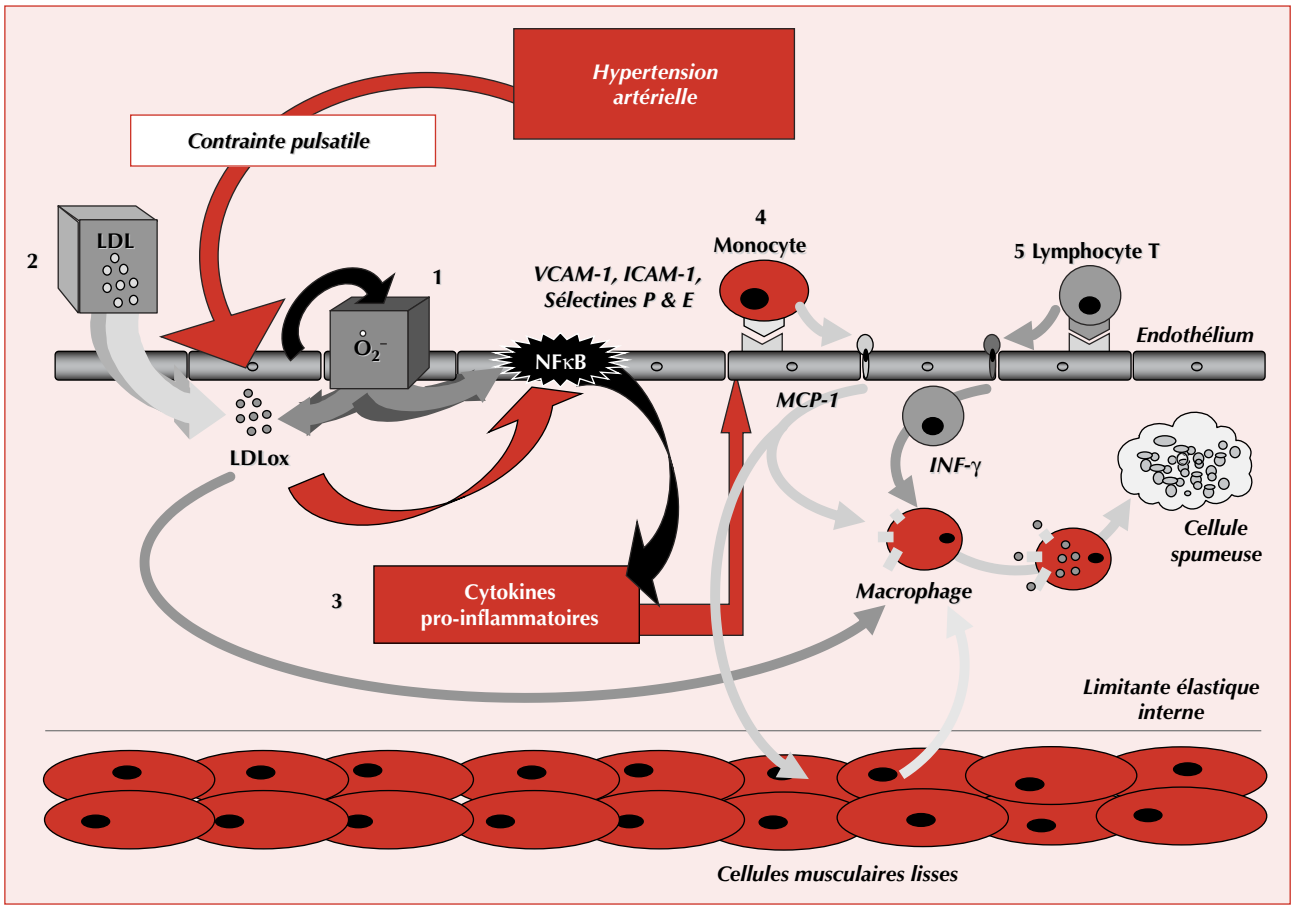

Figure 12. Schéma représentant le rôle du stress oxydant dans l'induction de l'athérosclérose dans l'hypertension artérielle. Le LDL-cholestérol oxydé (LDLox) et les radicaux superoxydes sont tous deux des activateurs du NFκB qui, par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires, stimule la production des molécules d'adhésion (ICAM-1 = *intercellular adhesion molecules-1*, VCAM-1 = *vascular cell adhesion molecules-1*, sélectines P et E) et la migration des monocytes et des lymphocytes T vers l'intima de l'artère par le MCP-1 (*monocyte chemo-attractant factor-1*). La production d'interféron-α (INF-α) active les monocytes qui phagocytes le LDLox et se transforment en cellules spumeuses.

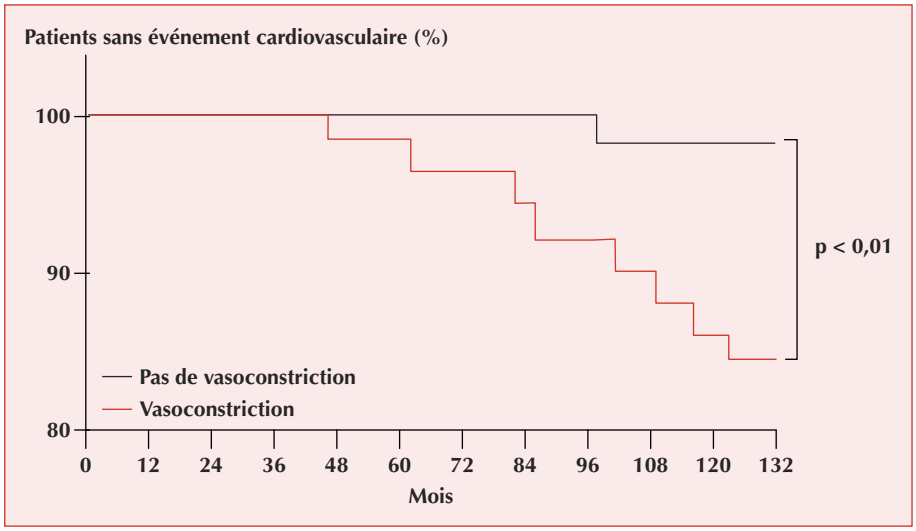

Figure 13. Courbes actuarielles sans événement cardiovasculaire. L'existence d'une vasoconstriction coronaire lors du test au froid est un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires chez les hypertendus (d'après [52]).

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

l'athérosclérose et favorise la vasoconstriction [49]. Mais ce sont les anions superoxydes qui jouent un rôle clé dans l'initiation de la plaque d'athérome et les complications de l'athérosclérose, et ce par quatre mécanismes :

– Ils oxydent le LDL-cholestérol, ce qui permet son accumulation dans les macrophages, première étape de la formation des cellules spumeuses ;

– Ils favorisent l'agrégation plaquettaire, en diminuant l'effet antiagrégant du NO, et la migration vers l'intima des cellules musculaires lisses ;

– Ils stimulent la synthèse d'ET-1 qui a un effet vasoconstricteur et qui est un facteur mitogène pour les cellules musculaires lisses ;

– Par l'activation du NFκB, l'expression des cytokines pro-inflammatoires, des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine) et des facteurs de migration cellulaires (MCP-1) des cellules endothéliales est augmentée, ce qui favorise l'entrée des monocytes précurseurs des macrophages dans l'intima des artères [50, 51].

En résumé, les anomalies de la vasomotricité coronaire, l'accélération de l'athérosclérose, la stimulation de l'agrégation plaquettaire prédisposent les sujets hypertendus au déséquilibre entre demande et apport en oxygène au myocarde et à la thrombose coronaire. Ceci pourrait expliquer que la dysfonction endothéliale coronaire soit un facteur prédictif d'événements coronaires chez les hypertendus ayant des artères coronaires angiographiquement normales *(figure 13)* [52].

Références

1. Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974 ; 17 : 5-17.

2. Opherk D, Mall G, Zebe H, *et al.* Reduction of coronary reserve : a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984 ; 69 : 1-7.

3. Massie BM, Szlaxhcic Y, Tubau JF, O'Kelly BF, Ammon S, Chin W. Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension : a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1598-606.

4. Brush Jr. JE, Cannon III RO, Schenke WH, *et al.* Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1302-7.

5. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normal, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986 ; 55 : 575-81.

6. Levy BI, Ambrosio G, Pries AS, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001 ; 104 : 735-40.

7. Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 34G-41G.

8. Lamping KG, Dole WP. Acute hypertension selectively potentiates constrictor response of large coronary arteries to serotonin by altering endothelial function in vivo. *Circ Res* 1987 ; 61 : 904-13.

9. Brush JE, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 809-15.

10. Antony I, Aptecar E, Lerebours G, Nitenberg A. Coronary artery constriction caused by the cold pressor test in human hypertension. *Hypertension* 1994 ; 24 : 212-9.

11. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilation in patients with hypertension. *Circulation* 1995 ; 91 : 1624-8.

12. Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased alpha-adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest* 1987 ; 80 : 812-7.

13. Frelingsdorf J, Kaufmann P, Seiler C, Vassali G, Suter T, Hess OM. Abnormal coronary vasomotion in hypertension : role of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 935-41.

14. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, *et al.* Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993 ; 87 : 86-93.

15. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996 ; 94 : 3115-22.

16. Nitenberg A, Antony I. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 115-23.

17. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, *et al.* Assessment of coronary artery ditensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation* 1995 ; 91 : 2904-10.

18. Kass D, Saeki A, Tunun R, Recchia F. Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 1996 ; 93 : 1533-41.

19. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993 ; 88 : 993-1003.

20. Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell : an endothelial paradigm. *Circ Res* 1993 ; 72 : 239-45.

21. Stamenovic D, Fredberg JJ, Wang N, Butler JP, Ingber DE. A microstructural approach to cytoskeletal mechanics based on tensegrity. *J Theor Biol* 1996 ; 181 : 125-36.

22. Shyy JYJ, Chien S. Role of integrins in endothelial mechanosensing of shear stress. *Circ Res* 2002 ; 91 : 769-75.

23. Wang N, Butler JP, Ingber DE. Mechanotransduction across the cell surface through the cytoskeleton. *Science* 1993 ; 260 : 1124-7.

24. Gudi SRP, Clark CB, Frangos JA. Fluid flow rapidly activates G proteins in human endothelial cells. Involvement of G proteins in mechanochemical signal transduction. *Circ Res* 1996 ; 79 : 834-9.

25. Ungvari Z, Csiszar A, Kaminski PM, Wolin MS, Koller A. Chronic high pressure-induced arterial oxidative stress : involvement of protein kinase C-dependent NAD(P)H oxidase and local renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2004 ; 165 : 219-26.

26. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griendling KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state. Role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res* 1998 ; 82 : 1094-101.

27. Abel FW, Hermsmeyer K. Sympathetic cross-innervation of SHR and genetic controls suggests a trophic influence on vascular muscle membranes. *Circ Res* 1981 ; 49 : 1311-8.

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.

28. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine nitric oxide in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996 ; 94 : 1298-303.

29. Kanai AJ, Strauss HC, Truskey GA, Crews AL, Grunfeld S, Malinski T. Shear stress induces ATP-independent transient nitric oxide production by endothelial cells is independent of membrane potential. *Am J Physiol* 1996 ; 262 : C546-C551.

30. Davis ME, Cai H, Drummond GR, Harrison DG. Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways. *Circ Res* 2001 ; 89 : 1073-80.

31. Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, Schmid-Schönbein GW. *In vivo* evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995 ; 25 : 1083-9.

32. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, Vassalli G, Suter T, Hess OM. Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996 ; 93 : 1380-7.

33. Ritz MA, Lüscher TF. Different potencies of endothelium-derived relaxing factors against thromboxane and endothelin-1 in coronary arteries : comparison with nitrovasodilator and calcium antagonists. *Coron Artery Dis* 1991 ; 2 : 1001-8.

34. Wang H, Katovich MJ, Gelband CH, Reaves PY, Phillips MI, Raizada MK. Sustained inhibition of angiotensin I-converting enzyme (ACE) expression and long-term antihypertensive action by virally mediated delivery of ACE antisense. *Circ Res* 1999 ; 85 : 614-22.

35. Vannhoutte PM, Auch-Schwelk W, Biondi ML, Lorenz RR, Schini VB, Vidal MJ. Why are converting enzyme inhibitors vasodilators? *Br J Clin Pharmacol* 1989 ; 28 : 95S-104S.

36. Antony I, Chemla D, Lerebours G, Nitenberg A. Restoration of flow-dependent coronary dilation by ACE inhibition improves papaverine-induced maximal coronary blood flow in hypertensive patients : demonstration that large epicardial coronary arteries are more than conductance vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 ; 36 : 570-6.

37. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997 ; 96 : 1513-9.

38. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, *et al*. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production *via* membrane NADH/NADPH oxidase activation : contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1916-23.

39. Rodrigo E, Maeso R, Munoz-Garcia R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats : consequences of chronic treatment with losartan or captopril. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 613-8.

40. Weber KT, Eghbali M. Collagen matrix synthesis and degradation in the development and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Rev Rep* 1991 ; 12 : 61-9.

41. Raines EW, Garton KJ, Ferri N. Beyond the endothelium : NF-κB regulation of smooth muscle function. *Circ Res* 2004 ; 94 : 706-8.

42. Thum T, Borlak J. Mechanistic role of cytochrome P450 monooxygenases in oxidized low-density lipoprotein-induced vascular injury : therapy through LOX-1 receptor antagonism? *Circ Res* 2004 ; 94 : e1-e13.

43. Liu J, Ormsby A, Oja-Tebbe N, Pagano TJ. Gene transfer of NAD(P)H oxidase inhibitor to the vascular adventitia attenuates medial smooth muscle hypertrophy. *Circ Res* 2004 ; 95 : 587-94.

44. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand* 1986 ; 548(suppl) : 9-37.

45. Carew TE, Patel DJ. Effect of tensile and shear stress on intimal permeability of the left coronary artery in dogs. *Atherosclerosis* 1973 ; 18 : 179-89.

46. Meyer G, Merval R, Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotrein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ Res* 1996 ; 79 : 532-40.

47. Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990 ; 66 : 1692-702.

48. Fry DL. Mass transport, atherogenesis and risk. *Arteriosclerosis* 1987 ; 7 : 88-100.

49. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 488-500.

50. Collins T, Cybulsky M. NF-κB : pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 255-64.

51. Chen NG, Abbasi F, Lamendola C, *et al*. Mononuclear cell adherence to cultured endothelium is enhanced by hypertension and insulin resistance in healthy nondiabetic volunteers. *Circulation* 1999 ; 100 : 940-3.

52. Nitenberg A, Chemla D, Antony I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor. *Atherosclerosis* 2004 ; 173 : 115-23.

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 13/07/2016.