

Hypertrophie cardiaque et compliance artérielle après un traitement antihypertenseur

R.G. Asmar, B.M. Pannier, G.M. London et M.E. Safar*

Au cours de l'hypertension artérielle, la charge de travail cardiaque est liée tant à l'augmentation des résistances vasculaires périphériques qu'à la diminution de la compliance aortique. Les études non invasives portant sur la vitesse de l'onde de pouls et les variations systolo-diastoliques du diamètre de la crosse aortique, montrent qu'une augmentation du module élastique de l'aorte est fortement liée à l'augmentation de la masse cardiaque. Cette observation est vérifiée même après correction tenant compte de la pression artérielle moyenne. On suggère ainsi qu'au cours de l'hypertension, la diminution de la compliance aortique entraîne une augmentation disproportionnée de la pression systolique et de la contrainte téléstolique, favorisant ainsi l'hypertrophie cardiaque.

La pression artérielle, l'hémodynamique artérielle de l'avant-bras (par débitmétrie au doppler pulsé) et les paramètres échocardiographiques ont été étudiés chez 16 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle permanente avant et 3 mois après traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le péridopril. Dans une étude simple aveugle contre placebo, il a été montré que le péridopril diminuait significativement la pression artérielle ($p < 0,01$) tandis qu'il existait une augmentation du débit sanguin brachial ($p < 0,01$) en raison d'une augmentation simultanée de la vitesse sanguine ($p < 0,01$) et du diamètre artériel. Durant une occlusion de 5 minutes au niveau du poignet, la vitesse sanguine a été réduite de manière plus importante sous péridopril que sous placebo ($p < 0,001$), alors

que la réduction du diamètre artériel était équivalente, indiquant que l'augmentation de diamètre sous péridopril ne pouvait pas être expliquée simplement par la dilatation débit dépendante mais par un effet direct du médicament sur la structure artérielle. Pendant la phase de traitement, la compliance artérielle brachiale a augmenté ($p < 0,01$) et la vitesse de l'onde de pouls a diminué ($p < 0,01$), et il n'existait pas de changement de la tension tangentielle du mur artériel définie comme le produit de la pression artérielle moyenne et du diamètre artériel. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, la pression artérielle et l'hémodynamique de l'avant-bras ont retrouvé leurs valeurs de départ. La masse cardiaque a significativement diminué sous péridopril ($p < 0,01$) et est restée diminuée 4 semaines après arrêt du traitement. Cette étude a montré que les modifications artérielles induites par le péridopril (c'est-à-dire une augmentation du diamètre artériel et de la compliance) n'étaient, en grande partie, pas liées à la diminution de la pression artérielle mais mettaient en cause une relaxation du muscle lisse artériel par effet direct du médicament. Après un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion par le péridopril, une dissociation dans le temps est observée entre l'effet antihypertenseur et les modifications structurales cardiaques et artérielles : il existe un effet bénéfique net du péridopril sur le remodelage cardiovasculaire, phénomène d'adaptation à l'hypertension artérielle.

Arch Mal Cœur 1991 ; 84 (IV) : 79-83.

MOTS CLÉS : hypertension artérielle, hypertrophie cardiaque, compliance artérielle, traitement antihypertenseur, péridopril.

Le facteur déterminant de l'hypertrophie cardiaque lors de l'hypertension artérielle, est l'augmentation de la contrainte téléstolique [1, 2]. Conformément à la loi de Laplace, la contrainte téléstolique dépend non seulement des propriétés géométriques du ventricule

mais aussi de la valeur de la pression artérielle systolique. L'augmentation de la pression artérielle systolique dépend du pic de la vitesse d'éjection et de la vitesse de l'onde aortique, et implique donc des modifications tant de la performance cardiaque que des propriétés physiques du système artériel [1, 2].

Classiquement, le degré de l'hypertrophie cardiaque est essentiellement lié à la valeur de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires, et donc au degré de constriction des artères de petit calibre [3].

(*) Service de médecine interne et de l'INSERM, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14.

(Tirés à part : Pr M. Safar)

Cependant, les propriétés élastiques du système artériel (c'est-à-dire la compliance aortique), pourraient aussi être responsables du développement de la masse cardiaque [4]. D'après la littérature sur l'hypertrophie cardiaque hypertensive, plusieurs séries de preuves suggèrent indirectement une telle possibilité. Tout d'abord, les études des coupes transversales montrent que le coefficient de corrélation liant la masse cardiaque à la pression artérielle est relativement bas, ce qui indique un rôle possible de facteurs autres que la résistance vasculaire dans le développement de la structure cardiaque [3]. En second lieu, l'hypertrophie cardiaque est mieux corrélée avec la pression artérielle systolique que diastolique [3], et le niveau de la pression systolique est notablement influencé par les variations de la compliance aortique, en particulier chez le sujet âgé [5, 6]. Enfin, au cours de la systole, la charge « vue » par le cœur est essentiellement composée de la chambre aortique [7]. Cette observation suggère qu'une diminution de la compliance aortique puisse entraîner une augmentation prédominante de la pression systolique et de la contrainte téléstolique, favorisant ainsi l'hypertrophie cardiaque.

L'objectif du présent rapport est d'évaluer de façon approfondie les relations qui existent entre la compliance aortique et l'hypertrophie cardiaque chez des sujets présentant une hypertension essentielle permanente, sans traitement et après traitement antihypertenseur par le péridopril.

HYPERTROPHIE CARDIAQUE ET COMPLIANCE AORTIQUE CHEZ DES PATIENTS HYPERTENDUS NON TRAITÉS

Il est difficile d'analyser les relations qui existent entre l'hypertrophie cardiaque et la compliance des artères de gros calibre au cours de l'hypertension artérielle. En réalité, il est possible que le simple effet mécanique d'une élévation de la pression de distension puisse entraîner mécaniquement une diminution de ce paramètre [1, 2]. La principale difficulté consiste donc à démontrer que la diminution de la compliance artérielle peut influencer « per se » le degré de l'hypertrophie cardiaque, indépendamment de la valeur de la pression artérielle. A cet égard, les études invasives portant sur l'impédance vasculaire ont montré, tant chez l'homme que chez le rat hypertendu [8, 9], que le degré de l'hypertrophie cardiaque était intimement lié aux propriétés physiques des artères de gros calibre, indépendamment de la pression artérielle moyenne : plus les propriétés physiques de l'arbre artériel sont modifiées, plus l'hypertrophie cardiaque est importante. Lors de ces études, les propriétés physiques du système artériel ont été évaluées à partir de l'impédance caractéristique mesurée au niveau de la crosse aortique.

Ce paramètre, qui évalue les caractéristiques de la composante pulsatile de la relation pression-volume à l'intérieur de l'arbre artériel, est directement lié à la vitesse de l'onde de pouls et inversement lié à la surface transversale de l'aorte [1, 2]. Ces deux paramètres hémodynamiques ont récemment été évalués chez l'homme par des techniques non invasives. La masse cardiaque a été déterminée par échocardiographie et les paramètres aortiques évalués par des mesures non invasives de la vitesse de l'onde de pouls et du diamètre de l'aorte.

Le diamètre de la crosse aortique a été déterminée chez 16 patients présentant une hypertension artérielle permanente et comparé à celui de 15 sujets normaux, d'âge, de sexe et de surface corporelle comparables [10]. Chez tous les sujets ont été mesurées la pression artérielle moyenne (brachiale) et la pression pulsée, la masse cardiaque (appréciée par échocardiographie) et la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ; le diamètre diastolique (DD) et systolique (DS) de la crosse aortique ont été déterminées par ultrasons (échographie avec fenêtre suprasternale). Pour chacun des sujets ont été calculés la variation pulsatile du diamètre aortique ($DB = DS - DD$), la contrainte (dD/DD) ainsi que le module élastique de la crosse de l'aorte Ep ($PP \times DD / dD$).

Comparativement aux sujets normaux, il était caractéristique de retrouver, chez les sujets hypertendus, une augmentation du diamètre de la crosse aortique (pour DD : $29,6 \pm 1$ versus $25,4 \pm 1$ mm ; $p < 0,01$), du paramètre Ep ($1,072 \pm 0,127$ versus $0,526 \pm 0,045 \cdot 10^5 \text{ N.m}^{-2}$; $p < 0,001$) et de la vitesse de l'onde de pouls ($11,8 \pm 0,5$ versus $8,9 \pm 0,3$ m/s ; $p < 0,001$). Dans la population étudiée a été observée une corrélation positive entre le paramètre Ep et la masse cardiaque ($r = 0,60$; $p < 0,01$), même après correction tenant compte de la pression artérielle moyenne ; ceci suggère que l'élévation du module élastique de l'aorte puisse influencer le degré de l'hypertrophie cardiaque, indépendamment de la valeur de la pression artérielle.

Un autre essai [11] a été étudié, chez des sujets normaux et hypertendus, la vitesse de l'onde de pouls utilisée comme indice de la rigidité artérielle, en même temps la masse cardiaque était évaluée par échographie. Dans la population globale, la masse cardiaque était significativement corrélée avec la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale. Cette corrélation disparaissait après correction tenant compte de la pression artérielle systolique (mais non la pression diastolique), ce qui suggère qu'une moindre distensibilité aortique influence le degré de l'hypertrophie cardiaque en entraînant une élévation disproportionnée de la pression systolique et de la contrainte téléstolique. Cette interprétation a encore été confirmée par deux observations : la corrélation positive observée entre la masse cardiaque et la pression diastolique disparaissait après correction tenant compte de la pression systolique, tan-

dis que la corrélation positive observée entre la masse cardiaque et la pression systolique ne variait pas après une correction tenant compte de la pression diastolique.

Considérés ensemble, ces résultats suggèrent fortement que, les patients hypertendus, le degré de diminution de la compliance et de la distensibilité aortiques contribuent au développement d'une hypertrophie cardiaque, indépendamment de l'élévation de la pression artérielle et des résistances vasculaires. Cette interprétation est compatible avec les preuves cliniques et expérimentales d'après lesquelles la diminution de la compliance aortique observée lors de l'hypertension artérielle n'est pas une simple conséquence mécanique de l'élévation de la pression artérielle, mais reflète plutôt les modifications intrinsèques de la paroi artérielle du vaisseau hypertendu, avec des modifications structurales notables au niveau des gros vaisseaux [5].

HYPERTROPHIE CARDIAQUE ET COMPLIANCE ARTÉRIELLE CHEZ LES PATIENTS HYPERTENDUS TRAITÉS

Après un traitement antihypertenseur, plusieurs observations ont montré que la régression de l'hypertrophie cardiaque pouvait être dissociée de l'abaissement de la pression artérielle [3]. Chez l'animal hypertendu, on a observé qu'à diminution équivalente de la pression artérielle, l'inhibition de l'enzyme de conversion et le blocage du système nerveux autonome par le propranolol ou la méthylidopa s'accompagnaient d'une régression de l'hypertrophie cardiaque, tandis que la dihydralazine et le minoxidil n'entraînaient aucune conséquence similaire. L'interprétation généralement acceptée de tels résultats est que les mécanismes non hémodynamiques, produits notamment par le système rénine-angiotensine et le système nerveux sympathique, participent directement à la régression de l'hypertrophie cardiaque indépendamment des variations de la pression artérielle. Si l'on considère toutefois les relations fondamentales qui existent entre le cœur et les gros vaisseaux, une autre interprétation peut être proposée : en maintenant une diminution de la compliance artérielle, les gros vaisseaux pourraient contribuer à entretenir un certain degré d'hypertrophie cardiaque lors de certains traitements antihypertenseurs, malgré une diminution adéquate de la pression artérielle.

Afin de tester cette hypothèse, les modifications du cœur et des gros vaisseaux, consécutives à un traitement prolongé par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le périmdopril, ont été étudiées chez 16 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle permanente [12].

La pression artérielle, l'hémodynamique artérielle de l'avant-bras (par débitmétrie au doppler pulsé) et les paramètres échocardiographiques ont été étudiés, avant 3 mois après traitement par le périmdopril et quatre semaines après l'arrêt du traitement. Cette étude simple aveugle contre placebo a permis de montrer que le périmdopril diminuait significativement la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne ($p < 0,01$) tandis qu'il existait une augmentation du débit sanguin brachial ($p < 0,01$) ; celle-ci était en rapport avec une augmentation simultanée de la vitesse sanguine ($p < 0,01$) et du diamètre artériel. Une occlusion de 5 minutes au niveau du poignet a entraîné une réduction plus importante de la vitesse sanguine sous périmdopril que sous placebo alors que la réduction du diamètre artériel était équivalente.

Cela indique que l'augmentation du diamètre sous périmdopril ne peut pas être expliquée simplement par la dilatation débit dépendante mais par un effet direct du médicament sur la structure artérielle.

Pendant la phase de traitement, la compliance artérielle brachiale a augmenté ($p < 0,01$) et la vitesse de l'onde de pouls a diminué ($p < 0,01$) ; il n'existait pas de changement de la tension tangentielle du mur artériel définie comme le produit de la pression artérielle moyenne et du diamètre artériel.

Sur le plan cardiaque, le traitement de 12 semaines par le périmdopril a entraîné une diminution significative de la masse ventriculaire gauche : l'index de masse ventriculaire gauche passe en effet de $147,2 \pm 6,4 \text{ g/m}^2$ à $124,5 \pm 7,2 \text{ g/m}^2$ ($p < 0,01$). Cette diminution est secondaire à une réduction significative de l'épaisseur septale ($p < 0,01$), de l'épaisseur de la paroi postérieure ($p < 0,01$) et du volume télédiastolique (cf. tableau). Quatre semaines après l'arrêt du traitement, la masse cardiaque est restée significativement diminuée ($p < 0,01$) de même que l'épaisseur du septum et de la paroi postérieure ($p < 0,05$).

Au contraire, la pression artérielle et la compliance artérielle se rapprochaient des valeurs initiales. Après reprise du traitement pendant 1 an, la masse cardiaque présentait une diminution supplémentaire tandis que la compliance artérielle augmentait, pour devenir supérieure aux valeurs préthérapeutiques [13]. De tels résultats suggèrent fortement que la constante de temps relative à l'inversion des modifications cardiaques et artérielles est différente chez les sujets hypertendus traités. Dans la mesure où la régression des modifications structurales a été observée de façon caractéristique pour l'augmentation de la masse cardiaque, il est possible que cette régression puisse être plus lente au niveau des gros vaisseaux, où la teneur pariétale en collagène est particulièrement difficile à modifier. Ces travaux permettent de conclure à l'effet positif du périmdopril sur le remodelage cardiovasculaire, phénomène d'adaptation à l'HTA.

Tableau

MODIFICATIONS DES PARAMÈTRES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES CHEZ 16 PATIENTS HYPERTENDUS AVANT TRAITEMENT (T0), 3 MOIS APRÈS TRAITEMENT PAR LE PÉRINDOPRIL (T1), PUIS 4 SEMAINES APRÈS L'ARRÊT DU TRAITEMENT (T2)

	T0 (placebo)	T1 (périndopril)	T2 (placebo)
Diamètre télédiastolique (cm)	5,27 ± 0,12	5,15 ± 0,14	5,17 ± 0,14
Diamètre télésystolique (cm)	3,30 ± 0,15	3,13 ± 0,16	3,14 ± 0,15
Volume télédiastolique (ml)	135,0 ± 6,9	128,0 ± 8,1*	129,6 ± 8,1
Volume télésystolique (ml)	39,0 ± 5,1	33,8 ± 5,2	34,0 ± 4,8
Fraction d'éjection (%)	0,72 ± 0,03	0,75 ± 0,02	0,75 ± 0,02
Vitesse de raccourcissement des fibres circonférentielles (circ/sec)	1,32 ± 0,07	1,39 ± 0,07	1,40 ± 0,06
Fraction de raccourcissement ventriculaire gauche (%)	0,37 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,39 ± 0,02
Épaisseur septale (cm)	1,13 ± 0,02	1,03 ± 0,02†	1,07 ± 0,02 ‡
Épaisseur pariétale postérieure (cm)	1,08 ± 0,03	0,99 ± 0,02†	1,04 ± 0,02§
Index de masse (g/m ²)	147,2 ± 6,4	124,5 ± 7,2†	134,3 ± 6,4†
Masse/volume (g/ml)	2,04 ± 0,08	1,81 ± 0,07†	1,95 ± 0,05§

Moyenne ± ESM ; * : p < 0,05 ; † : p < 0,01, T1 versus T0 et T2 ; ‡ : p < 0,01 ; § : p < 0,05, T1 versus T0.

CONCLUSION

Tandis que l'on observe chez les sujets hypertendus non traités une forte relation entre la masse cardiaque et la compliance artérielle, il est possible d'observer une dissociation dans le temps entre l'effet antihypertenseur, la correction des altérations cardiaques et artérielles, observées au cours du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Indépendamment de la constante de temps, il existe un effet bénéfique net avec le périndopril sur le remodelage du système cardiovasculaire, phénomène d'adaptation à l'hypertension artérielle.

Summary

Cardiac Hypertrophy and Arterial Compliance after Antihypertensive Therapy. R.G. Asmar, B.M. Pannier, G.M. London and M.E. Safar.

Cardiac hypertrophy in hypertension is related to increased peripheral vascular resistance and reduced aortic compliance. Non-invasive measurement of pulse wave velocities and systolo-diastolic variations of the diameter of the aortic arch show that an increase in the elastic modulus of the aorta is closely related to the increase in cardiac mass. This relationship holds even after correction for mean arterial pressure. Therefore, it has been suggested that, in hypertension, the decreased aortic compliance leads to a disproportionate increase in systolic blood pressure and end systolic wall stress, predisposing to cardiac hypertrophy.

The blood pressure, arterial haemodynamics of the forearm (by pulsed Doppler flow measurement) and echocardiographic parameters were studied in 16 patients with permanent essential hypertension, before and 3 months after treatment with perindopril, an ACE inhibitor. In a simple blinded study versus placebo, perindopril was shown

to significantly reduce the blood pressure (p < 0.01) while brachial blood flow increased (p < 0.01) because of a simultaneous increase in blood flow velocity and arterial diameter. During 5 minutes' occlusion at the wrist, blood flow velocity decreased more in patients taking perindopril than those on placebo (p < 0.01) whilst the reduction in arterial diameter was equivalent, indicating that the increase in arterial diameter with perindopril could not be explained by flow-dependant dilatation alone but by a direct effect of the drug on the artery. During the treatment phase, brachial arterial compliance increased (p < 0.01) and pulse wave velocity decreased (p < 0.01) and there was no change in arterial shear stress defined as the product of mean blood pressure and arterial diameter. Four weeks after withdrawing treatment, the blood pressure and forearm blood flow haemodynamics had returned to their base line values. Cardiac mass was significantly reduced with perindopril (p < 0.01) and remained decreased four weeks after stopping the drug. After treatment with an ACE inhibitor, perindopril, there was a dissociation in time between the antihypertensive effects and the structural arterial and cardiac changes : this showed a significant beneficial effect of perindopril on cardiovascular remodeling, a phenomenon of adaptation to hypertension.

Arch Mal Cœur 1991 ; 84 (IV) : 79-83.

Références

1. Milnor W. Hemodynamics. Baltimore/London : Williams et Wilkins, 1982 : 11-48, 56-96, 192-239.
2. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh, London, Melbourne and New York : Churchill Livingstone, 1982 : 3-32, 53-93, 170-224.
3. Tarazi R. The role of the heart hypertension. *Clinical Science* 1982 ; 63 : S 347-S 358.
4. Safar ME, Toto-Moukoko JJ, Bouthier JA et al. Arterial dynamics, cardiac hypertrophy and antihypertensive treatment. *Circulation* 1987 ; 75 (suppl I) : I 56-I 62.
5. Safar ME, Simon AC. Hemodynamics in systolic hypertension. In : Zanchetti A, Tarazi R. Handbook of Hypertension, vol 7. Pathophysiology of Hypertension, cardiovascular aspects. Elsevier Sci Pub, 1986 : 225-41.

6. Safar ME, London GM. Blood pressure in relation to physical aging processes in the arterial wall. In : Amery A, Staessen J. Handbook of Hypertension, vol 12. Hypertension in the elderly. Elsevier Science Pub, 1989 : 70-84.
7. Noble MIM. The cardiac cycle. Oxford London Blackwell Scientific Publications, Edinburg Melbourne ; 1979 : 181-209.
8. Merillon JP, Motte G, Masquet C, Azancot I, Guiomard A, Gourgon R. Relationship between physical properties of the arterial system and left ventricular performance in the course of aging and arterial hypertension European Heart Journal 1982 ; 3 (suppl A) : 95-102.
9. Levy BI, Babalis D, Lacolley P, Poitevin P, Safar ME. Cardiac hypertrophy and characteristic impedance in spontaneously hypertensive rats, J Hypertens 1988 ; 6 (suppl 4) : S 110-S 111.
10. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar ME. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension : a non-invasive study. J Am Coll Cardiol 1989 ; 13 : 399-405.
11. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Simon AC. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. Am Heart J 1985 ; 109 : 1345-52.
12. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. Circulation 1988 ; 78 : 941-50.
13. Asmar RG, Journo HJ, Lacolley PJ et al. Treatment for one year with perindopril : effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. J Hypertens 1988 ; 6 (suppl 3) : S 33-S 39.