

Méthodes d'étude des vasodilatateurs dans l'hypertension artérielle

S. LAURENT, R. ASMAR, B. PANNIER, G. LONDON et M. SAFAR*

La notion de vasodilatation a évolué en ce qui concerne le traitement antihypertenseur. Les grands essais multicentriques ont montré que baisser la pression artérielle moyenne ne suffit pas à diminuer la morbidité-mortalité coronaire liée à l'hypertension artérielle. Nous émettons l'hypothèse d'une correction incomplète, par les antihypertenseurs utilisés dans ces essais, des anomalies hémodynamiques de la maladie hypertensive. La régression des anomalies structurales artérielles, la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche sans altération de la fonction contractile, la diminution de la variabilité tensionnelle et le maintien des débits régionaux sont autant de buts que devrait se fixer le traitement antihypertenseur vasodilatateur. Sont décrites brièvement les méthodes d'étude des vasodilatateurs et analysés les effets des grandes classes d'antihypertenseurs sur ces différents paramètres.

MOTS CLÉS : vasodilatateurs, hypertension artérielle, compliance artérielle, hypertrophie ventriculaire.

L'hypertension artérielle, longtemps considérée comme une maladie des artéioles, est aussi une maladie des gros troncs artériels. La découverte de nouveaux mécanismes régulateurs de la pression artérielle, en particulier de certains peptides vasomoteurs capable d'induire une hypertrophie cardiaque et vasculaire, a contribué, avec l'aide des données épidémiologiques récentes, à rediscuter le but du traitement antihypertenseur.

TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR : ÉVOLUTION DE LA NOTION DE VASODILATATION

Le traitement antihypertenseur a montré sa capacité à diminuer l'incidence de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale, ainsi que de la morbidité-mortalité cérébro-vasculaire. Cependant, les études multicentriques récentes ont mis en doute sa capacité à diminuer significativement la morbidité et la mortalité coronaires [1]. Les raisons évoquées ont été multiples, en particulier pharmacologiques. Les antihypertenseurs utilisés dans ces études (bêta-bloquants et diurétiques) altèrent le profil lipidique, la glycémie, la kaliémie et l'uricémie, paramètres intervenant dans le risque coronaire [2].

L'hypothèse de travail de notre groupe a été celle d'une correction incomplète, par les antihypertenseurs utilisés dans ces essais, des anomalies hémodynamiques de la maladie hypertensive. En effet, la baisse de la pres-

sion artérielle moyenne (PAM) ne suffit pas à réduire le risque coronaire et d'autres paramètres doivent être pris en compte. L'hypertension artérielle essentielle permanente systolo-diastolique est le plus souvent considérée comme une anomalie des résistances vasculaires périphériques ($RPT = PAM/DC$), anormalement élevées, tandis que le débit cardiaque (DC) reste longtemps normal. Puisque la pression artérielle (PA) est non pas un phénomène stable mais un phénomène pulsatile, il est nécessaire de considérer, à côté de la PAM, l'amplitude de la variation systolo-diastolique de la PA, c'est-à-dire la pression différentielle ou pression pulsée (PP). Un des déterminants essentiels de la PP est la distensibilité des gros troncs artériels. Schématiquement, on peut avancer que le tonus vasomoteur et les propriétés structurales des artéioles conditionnent le niveau des RPT et donc de la PAM tandis que le tonus vasomoteur et les propriétés structurales des gros troncs artériels conditionnent le niveau de la compliance artérielle et donc de la PP.

Un certain nombre d'arguments épidémiologiques sont venus confirmer l'importance de la PP comme déterminant du risque coronaire, indépendamment du niveau de PAM [3, 4]. Parmi les différents mécanismes proposés, on peut retenir que l'augmentation de la PAS est un facteur d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) tandis que la baisse de la PAD peut altérer la perfusion coronaire. L'antihypertenseur idéal devrait donc non seulement laisser la PAM mais aussi diminuer la pression différentielle, c'est-à-dire améliorer la compliance artérielle. Ces deux effets seront obtenus, respectivement, par la relaxation des artéioles et des gros troncs artériels et ne persisteront inchangés qu'à la condition d'un effet bénéfique associé sur les mécanismes de régulation réflexe de la PA.

(*) Laboratoire d'hémodynamique de l'hypertension artérielle, centre de diagnostic, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14.

(Tirés à part : Dr S. LAURENT).

MISE EN ÉVIDENCE DE L'EFFET VASODILATATEUR D'UN ANTIHYPERTENSEUR

Les caractéristiques hémodynamiques de l'effet vasodilatateur d'une substance sont, diversement associées : la baisse des résistances vasculaires périphériques totales, l'augmentation d'un débit sanguin local (ou son maintien malgré la baisse de la pression de perfusion), ou encore l'augmentation du diamètre artériel (mesure directe au niveau d'un gros tronc artériel). Les dihydropyridines antagonistes calciques, par exemple, exercent les 3 types d'effet. A l'inverse, l'effet hypotenseur des bêta-bloquants dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) est pour la plus grande part, sinon exclusivement, lié à la baisse du débit cardiaque. A même effet hypotenseur, la baisse des résistances périphériques totales serait d'autant plus marquée que l'ASI serait plus importante [5].

Les antihypertenseurs baissant pour la plupart les résistances vasculaires périphériques peuvent être considérés comme des vasodilatateurs. Ainsi les méthodes d'études des vasodilatateurs dans l'HTA, nombreuses et complémentaires au cours des essais cliniques de phase II, peuvent s'appliquer à l'ensemble des antihypertenseurs. Par souci de clarté, seules seront indiquées les grandes lignes de l'efficacité thérapeutique des différentes classes d'antihypertenseurs.

VASODILATATION ET MODIFICATION DE LA COMPLIANCE ARTÉRIELLE

De nombreuses substances ont été testées quant à leur capacité d'améliorer la compliance artérielle, altérée chez l'hypertendu. Deux modèles ont été utilisés au cours de ces études. Dans le premier, adapté du modèle de Windkessel, le calcul de la compliance artérielle systémique (CAS) nécessite un enregistrement de la pression intra-artérielle (réalisé par ponction directe de l'artère humérale) et la mesure du débit cardiaque (technique de l'indicateur coloré ; cardiogreen) de façon à calculer les résistances périphériques totales [6]. Le second modèle utilisé a été celui d'un modèle propagatif, dérivé de l'équation de Bramwell et Hill [7] :

$$PWV = \sqrt{VdP/p dV}$$

où PWV est la vitesse de propagation de l'onde de pouls (Pulse Wave Velocity), V le volume artériel, dV la variation de volume, dP la variation de pression et p la viscosité sanguine. Appliqué au territoire de l'avant-bras, ce modèle nécessite de mesurer le diamètre (D) de l'artère humérale (doppler pulsé 8 MHz) et la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP ; capteurs mécanographiques posés sur le trajet artériel) huméro-radiale de façon à calculer la compliance artérielle locale.

L'effet des antihypertenseurs sur la compliance artérielle est variable, alors que la baisse de PAM est uni-

forme. Ainsi les bêta-bloquants, comme le propranolol, n'améliorent pas la compliance artérielle à moins qu'ils soient pourvus d'une activité sympathomimétique intrinsèque comme le pindolol [8]. Les deux diurétiques testés, l'un non épargneur de potassium (indapamide) l'autre épargneur de potassium (canrénone), se sont avérés sans effet [9]. Les inhibiteurs calciques (nifédipine, nicardipine, nitrendipine et diltiazem), comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril, perindopril) améliorent la compliance artérielle systémique et locale [10, 11]. Les dérivés nitrés forment un groupe à part, car s'ils améliorent la compliance artérielle, leur effet antihypertenseur porte essentiellement sur la PAS [12].

VASODILATATION ET HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

Une autre approche consiste à considérer le retentissement de l'HTA sur les organes cibles, comme le cœur. L'HVG est, au cours de l'HTA, un facteur indépendant non seulement de risque coronaire mais aussi cérébrovasculaire. Un grand nombre d'arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que le développement de l'HVG dépend à la fois de la composante résistive de la pression artérielle (PAM) et de sa composante capacitive (distensibilité artérielle) [13, 14].

Ainsi, sans négliger les nombreux paramètres impliqués dans le développement de l'HVG, un médicament antihypertenseur capable de faire baisser la PAM et d'améliorer la compliance artérielle devrait avoir les meilleures chances de faire régresser l'HVG. Il est actuellement admis que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont capables de faire régresser l'HVG chez l'HTA traité, tandis que les diurétiques, la dihydrallazine et le minoxidil sont beaucoup moins efficaces, à même effet hypotenseur [15-17]. Il est intéressant de noter que le premier groupe améliore la compliance artérielle tandis que le second est sans effet. La relation compliance artérielle-HVG n'est, bien sûr, pas aussi simple, puisque de nombreux facteurs interviennent aussi dans le développement de l'HVG. Une illustration en est donnée avec le propranolol, sans effet sur la compliance artérielle, mais capable de faire régresser l'HVG. La stimulation par les diurétiques et les vasodilatateurs du système sympathique et du système rénine angiotensine expliquerait leur inefficacité sur l'HVG malgré la baisse des chiffres tensionnels.

La masse cardiaque est mieux corrélée à la pression artérielle ambulatoire qu'à la pression artérielle enregistrée au sphygmomanomètre par le médecin. Bien plus, la pression artérielle ambulatoire enregistrée sur les lieux du travail est mieux corrélée à la masse cardiaque que la pression artérielle ambulatoire (PAA) enregistrée en dehors de la vie professionnelle [18]. Ces constatations imposent donc de prendre en compte

l'amplitude de l'effet hypotenseur et sa durée sur le nycthémère, grâce à la mesure de la PAA [19].

VASODILATATION ET VARIABILITÉ TENSIONNELLE

Plusieurs études montrent que la variabilité tensionnelle n'est pas corrélée à l'HVG [20, 21]. Pourquoi dès lors s'intéresser à la variabilité tensionnelle ? En particulier parce que celle-ci est bien corrélée à la VOP [22]. Il est cependant difficile de savoir si l'altération de la distensibilité artérielle est la cause ou la conséquence de l'augmentation de la variabilité tensionnelle. On peut cependant supposer qu'en diminuant la réactivité artériolaire et en améliorant la part *fonctionnelle* de la fonction d'amortissement des gros vaisseaux grâce au traitement vasodilatateur, on diminuera la variabilité tensionnelle, atténuant ainsi les contraintes pulsatiles qui s'exercent sur ces mêmes vaisseaux, et qu'on améliorera d'autant, mais à long terme probablement, les anomalies *structurales* vasculaires. Se pose dès lors la question de savoir si les gros troncs artériels sont soumis aux fluctuations du tonus vasomoteur dépendant du système nerveux autonome ? De nombreux travaux ont montré que les variations permanentes du tonus vasomoteur dépendant du système nerveux autonome sont capables de moduler le niveau des résistances vasculaires périphériques. Un certain nombre d'études non-invasives réalisées chez l'homme, normotendu et hypertendu, permet de conclure que le tonus vasomoteur des gros troncs artériels est modulé par certains des mécanismes de régulation de la pression artérielle [23-25].

Ainsi, les fluctuations permanentes du tonus vasomoteur des artéioles et des gros troncs artériels interviendraient non seulement dans le contrôle des résistances périphériques mais aussi dans la capacité d'amortissement des gros troncs artériels, à l'origine de la variabilité de la PAM mais aussi de la PP. Une illustration en est donnée par l'excellente corrélation ($p < 0,001$) observée entre la VOP, indice de distensibilité artérielle, et la mesure ambulatoire de la PAS au cours de la période diurne (7-22 h). Il est intéressant de noter qu'aucune liaison significative n'est observée avec la PAD [26].

Les méthodes d'étude de la variabilité tensionnelle sont essentiellement de 2 types : l'enregistrement de la pression artérielle ambulatoire et l'étude de la réactivité vasculaire, plus spécifique. Le calcul de la déviation standard de la pression artérielle ambulatoire est un bon indice de variabilité tensionnelle, que l'on considère une tranche horaire, la période diurne ou l'ensemble des 24 h. L'enregistrement intra-artériel est plus approprié à ce type de calcul que les enregistrements non invasifs au cours desquels les mesures ne devraient pas être espacées de plus de 15 min. La variabilité tensionnelle ainsi déterminée est la résultante de

différentes contraintes pressives qui se succèdent chez un même sujet de façon aléatoire.

L'étude de la réactivité vasculaire fait appel à des tests de laboratoire, spécifiques, dont Floras et al [27] ont montré le caractère prédictif de la variabilité tensionnelle. Ces tests de laboratoire sont peu corrélés entre eux, ce qui démontre la spécificité des contraintes étudiées. Schématiquement les 3 grands types de contraintes rencontrées au cours de la vie quotidienne de l'hypertendu sont : l'exercice dynamique (bicyclette ergométrique), l'exercice isométrique (*handgrip*) et les contraintes émotionnelles (calcul arithmétique, temps de réaction, interview). Le test au froid et à la perfusion intraveineuse (voir intra-artérielle) de noradrénaline et d'angiotensine II permettent de tester respectivement la réponse artérielle à l'augmentation non spécifique du tonus sympathique, et à l'activation des récepteurs à la noradrénaline et à l'angiotensine. Le paramètre étudié est le plus souvent la réponse pressive, mais l'intérêt se porte actuellement sur les débits régionaux. Les premiers antihypertenseurs étudiés diminuaient le niveau tensionnel de départ, mais ne modifiaient pas l'amplitude de la réponse pressive aux contraintes vues plus haut, ce qui n'est pas le cas avec les alpha-bloquants et les inhibiteurs calciques [28,29] qui diminuent l'amplitude de la réponse pressive. On peut donc s'attendre à ce que ces médicaments diminuent la variabilité tensionnelle.

VASODILATATION ET RÉGRESSION DES ANOMALIES STRUCTURALES VASCULAIRES

Les anomalies structurales des gros troncs artériels (artères carotides et coronaires, aorte abdominale en particulier) contribuent à la morbidité-mortalité cardiovasculaire de l'HTA. Pour cette raison, un des buts du traitement antihypertenseur est d'obtenir la régression de ces anomalies. Il est actuellement possible, par biopsie cutanée, d'apprécier les modifications histologiques des vaisseaux de résistances, en particulier l'amélioration du rapport épaisseur pariétale/lumière vasculaire. Le calcul des résistances vasculaires minimales, lors de l'hyperémie postischémique, renseigne de façon non invasive sur l'importance des anomalies structurales artériolaires [30]. Les essais conduits avec le pindolol et le métoprolol montrent que la régression des anomalies structurales vasculaires est beaucoup plus difficile et longue à obtenir que celle de l'HVG [30]. L'utilisation de systèmes d'écho-tracking couplé au doppler pulsé permet de mesurer, de façon non invasive, et en continu, le diamètre des gros troncs artériels et leurs variations systolo-diastoliques. Il est possible d'en déduire des indices de rigidité intrinsèque c'est-à-dire indépendant du niveau de pression artérielle contemporain de la mesure.

Le degré d'altération de ces indices de rigidité artérielle pourrait refléter l'importance des anomalies struc-

turales. C'est en particulier vers l'amélioration de la rigidité artérielle intrinsèque que devrait tendre le traitement antihypertenseur.

En conclusion, en l'absence d'essais cliniques démontrant que les nouveaux antihypertenseurs vasodilata-

teurs sont capables de diminuer la morbidité-mortalité coronaire, force est de rassembler, à partir des données physio-pathologiques, le plus grand nombre d'arguments pharmacologiques en faveur d'une amélioration par ces médicaments de l'hémodynamique de l'HTA.

Références

- Dannenber AL, Drizd T, Horan MJ, Haynes SG, Leaverton PE. Progress in the battle against hypertension. Changes in blood pressure levels in the United States from 1960 to 1980. *Hypertension* 1987 ; 10 : 226-33.
- Kannel WB. Risk factors in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 13 (suppl 1) : S4-10.
- Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure : a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989 ; 13 : 392-400.
- Kodama K. Coronary heart disease factors : association with hypertension and other risk factors (Hiroshima/Nagasaki study). 12th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Kyoto, 1988.
- Man in't Veld A, Schalekamp MADH. How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to beta-adrenoceptor antagonists. A clue to the nature of their anti-hypertensive mechanism. *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 14 : 245-8s.
- Safar ME, Simon AC. Hemodynamics in systolic hypertension. In : Zanchetti A, Tarazi RC. *Handbook of hypertension, Vol 7 : Pathophysiology of hypertension. Cardiovascular Aspects.* Amsterdam : Elsevier, 1986 : 225-41.
- Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1922 ; 93 : 298-306.
- Simon AC, Levenson JA, Bouthier ID et al. Comparison of oral MK-421 and propranolol in mild to moderate essential hypertension and their effects on arterial and venous vessels of the forearm. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 781-5.
- Safar ME, Laurent S, Safavian A, Pannier B, Asmar R. Sodium and large arteries in hypertension. *Am J Med* 1988 ; 84 (suppl 1B) : 15-9.
- Safar ME, Bouthier JA, Levenson JA, Simon AC. Peripheral large arteries and the response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 1983 ; 5 (suppl III) : III 63-8.
- Laurent S, Lacolley P, London G, Safar M. Hemodynamics of the carotid artery after vasodilatation in essential hypertension. *Hypertension* 1988 ; 11 : 134-40.
- Simon AC, Levenson JA, Levy BY, Bouthier JE, Peronneau PP, Safar ME. Effect of nitroglycerin on peripheral large arteries in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 14 : 241-6.
- Darné B, Girerd X, Safar M, Guize L. Hypertrophie ventriculaire gauche électrique et composante pulsée de la pression artérielle dans une étude de population. *Arch Mal Cœur* 1989 ; 82 : 299-303.
- Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Levenson JM, Simon AC. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985 ; 109 : 1345-52.
- Strauer BE, Klepzig M, Motz W, Reversal DE. Left ventricular and coronary hypertrophy following antihypertensive treatment. In : Kaufmann W, Bönner G, Lang R, Meurer KA. *Primary hypertension Basic Mechanisms and therapeutic implications.* Berlin : Springer-Verlag ed, 1986 : 115-25.
- Ventura HO, Frohlich ED, Messerli FH, Kobrin I, Kardon MB. Cardiovascular effects and regional blood flow distribution associated with angiotensin converting enzyme inhibition (Captopril) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 1023-6.
- Weinstein M. The effect of single-dose methyl-dopa and diuretic on BP and left ventricular mass. *Arch Inter Med* 1984 ; 144 : 1629-32.
- Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension : importance of blood pressure response to regularly stress. *Circulation* 1983 ; 68 : 470-6.
- Asmar R, Pannier B, Santoni et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988 ; 78 : 941-50.
- Rowlands DB, Ireland MA, Glover DR, Mc Leay RAB, Stallard TJ, Littler NA. The relationship between ambulatory blood pressure and echocardiographically assessed left ventricular hypertrophy. *Clin Sci* 1981 ; 61 : 1015-35.
- Sokolow M, Werdegar D, Keim HT, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966 ; 34 : 279-98.
- Pennequin N. *Mesure ambulatoire de la pression artérielle et paramètres cardiovasculaires.* Thèse (Paris) 1989.
- Laurent S, Juillerat L, London GM, Nussberger J, Brunner H, Safar ME. Increased response of brachial artery diameter to norepinephrine in hypertensive patients. *Am J Physiol* 1988 ; 255 (Heart Circ Physiol) : H36-43.
- Laurent S, Brunel P, Lacolley P, Laloux B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990 ; 258 (Heart Circ Physiol 27) : H1-8.
- Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Billaud E, Safar M. Anomalies de la réponse hémodynamique au stress émotionnel de courte durée chez l'hypertendu essentiel. *Arch Mal Cœur* 1989 ; 82 : 1099-105.
- Asmar RG, Brunel PC, Pannier BM, Lacolley PJ, Safar ME. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 1066-70.
- Floras JS, Hassam MO, Jones JV, Sleight P. Pressor responses to laboratory stresses and daytime blood pressure variability. *J Hypertens* 1987 ; 5 : 715-9.
- Hamada M, Kazatani Y, Shigematsu Y, Ito Taketoshi, Kokubu T, Ishibe S. Enhanced blood pressure response to isometric hand-grip exercise in patients with essential hypertension : effects of propranolol and prazosin. *J Hypertens* 1987 ; 5 : 305-9.
- Schmieder R, Rueddel H, Neus H, Messerli F, Voneiff A. Disparate hemodynamic responses to mental challenge after antihypertensive therapy with beta-blockers and calcium entry blockers. *Am J Med* 1987 ; 82 : 11-6.
- Mulvany MJ. The structure of the resistance vasculature in essential hypertension. *J Hypertens* 1987 ; 5 : 129-36.

Methods of Evaluating Vasodilators in Hypertension. S. LAURENT, R. ASMAR, B. PANNIER, G. LONDON and M. SAFAR, Arch Mal Cœur 1990 ; 83 (II) : 69-73.

The concept of vasodilatation has evolved with regards to the treatment of hypertension. Large multicentre trials have shown that decreasing mean arterial pressure alone does not reduce coronary morbidity and mortality related to hypertension. The authors suggest that the haemodynamic abnormalities related to hypertensive disease were not totally reversed by the antihypertensive agents used in these trials. Regression of structural arterial changes, regression of LVH without altering systolic function, reduction of the variability of blood pressure and maintenance of regional blood flow should all be objectives of any antihypertensive vasodilator therapy. Methods of studying vasodilators are described and the effects of the main classes of antihypertensive drugs on these parameters are analysed.