

## Physiopathologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle

Stéphane Laurent  
Xavier Girerd  
Athanas Benetos  
Jean-Marie  
Daniel-Lamazière  
Patrick Lacolley

Il existe schématiquement deux types de modifications artérielles en réponse à l'hypertension, capables toutes deux de diminuer la lumière artérielle : l'hypertrophie, avec augmentation du volume de la paroi, et le remodelage, où le volume pariétal n'est pas modifié. Ces dernières années, le remodelage artériel s'est imposé comme un concept clé de la physiopathologie de l'hypertension artérielle, source de multiples applications pharmacologiques. La meilleure connaissance des modifications ultrastructurales et géométriques dans les artères de gros, moyen et petit calibre (artères résistives) a modifié leur approche thérapeutique en offrant de nouvelles cibles pharmacologiques : facteurs de croissance et récepteurs spécifiques divers des cellules musculaires lisses et endothéliales, récepteurs et enzymes de la matrice extracellulaire.

### ADRESSES

S. Laurent : *professeur des universités, praticien hospitalier*. Service de pharmacologie et Inserm U. 337. X. Girerd : *maître de conférence des universités, praticien hospitalier*. Service de médecine interne, et Inserm U. 337, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris, France. A. Benetos : *directeur de recherche à l'Inserm*. P. Lacolley : *chargé de recherche à l'Inserm*. Inserm U. 337, faculté de médecine, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France. J.M. Daniel-Lamazière : *chargé de recherche à l'Inserm*. Inserm U. 441 centre de recherche Inserm, avenue du Haut-Lévêque, 33600 Pessac, France.

### TIRÉS À PART

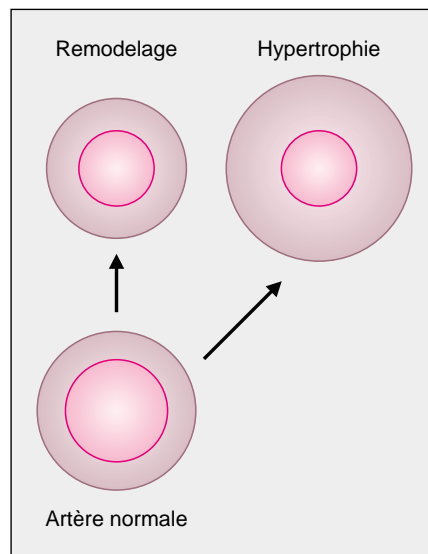
S. Laurent.

**L**e concept de remodelage artériel a été initialement proposé par Baumbach et Heistad [1] pour expliquer comment la lumière des artérols cérébrales pouvait être réduite, sans augmentation de la surface sectionnelle de la paroi. L'originalité de cette approche a été de dissocier, dans les modifications de la géométrie artériolaire, deux processus souvent associés : d'une part, un processus hypertrophique (augmentation de la quantité de matériau, donc de la surface sectionnelle) et, d'autre part, un processus de réarrangement du matériau en quantité inchangée autour d'un plus petit diamètre interne, donc sans modification de la surface sectionnelle pariétale (*figure 1*). Ces anomalies de la

géométrie artériolaire, observées dans une souche de rats spontanément hypertendus particulièrement vulnérables aux accidents vasculaires cérébraux (SHR-SP), se caractérisaient par une diminution des diamètres interne et externe des artérols, et une augmentation de l'épaisseur et de la surface sectionnelle de la paroi [1]. Un calcul permettait d'estimer que l'hypertrophie pariétale (augmentation de la surface sectionnelle) ne contribuait que pour le quart à la réduction de la lumière, et qu'il fallait donc faire intervenir la réduction du diamètre externe pour expliquer la majeure partie de la réduction du diamètre interne. Baumbach et Heistad [1] suggéraient qu'une réorganisation des matériaux de la paroi

## RÉFÉRENCES

- Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 698-972.
- Mulvany MJ. A Reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? *Hypertension* 1992; 20: 7-9.
- Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension: dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391-7.
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 921-61.
- Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty M, Korsgaard N, Schiffrin EL, Heistad DD. Vascular remodeling. *Hypertension* 1996; 28: 505-6.
- Deng LY, Schiffrin EL. Effects of endothelin-1 and vasopressin on resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1992; 5: 817-22.
- Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, Christensen KL, Mulvany MJ. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and on small artery structure. *Hypertension* 1994; 23: 659-66.
- Thybo N, Korsgaard N, Mulvany MJ. Morphology and function of mesenteric resistance arteries in transgenic rats with low renin hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 1191-6.
- Norrelund H, Christensen KL, Samani NJ, Kimber P, Mulvany MJ, Korsgaard N. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 301-8.
- Korsgaard N, Mulvany MJ. Cellular hypertrophy in mesenteric resistance vessels from renal hypertensive rats. *Hypertension* 1988; 12: 162-7.
- Deng LY, Schiffrin EL. Effects of antihypertensive treatment on response to endothelin of resistance arteries of hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 725-31.



**Figure 1. Représentation schématique de l'hypertrophie et du remodelage artériel.** Dans les deux cas, le rapport épaisseur/rayon est augmenté. La surface sectionnelle de la média reste inchangée au cours du remodelage et n'est augmentée qu'au cours de l'hypertrophie.

autour d'une lumière réduite pourrait représenter, au cours de l'hypertension artérielle, un mécanisme important de l'augmentation des résistances périphériques, en plus de l'hypertrophie pariétale. Ils suggéreraient ainsi deux mécanismes de réduction de la lumière artérielle: un premier mécanisme largement décrit, l'hypertrophie, caractérisée par une augmentation de la surface sectionnelle pariétale et du diamètre externe; et un second, nouveau, le « remodelage », caractérisé par une surface sectionnelle pariétale inchangée et une diminution du diamètre externe (figure 1). Ces modifications, initialement décrites sous le terme général de « remodelage », correspondent en fait au remodelage « eutrophique interne » détaillé plus loin (figure 2).

Le terme de « remodelage », initialement utilisé pour décrire des modifications géométriques et structurales des artérioles cérébrales du rat spontanément hypertendu (SHR), a été ensuite étendu par Mulvany et Heagerty [2, 3] aux artérioles périphériques humaines, pour désigner toute augmentation du rapport épais-

seur/rayon des artérioles survenant en l'absence d'augmentation de la surface de section pariétale. Pour différencier le remodelage de la vasoconstriction, il était nécessaire d'observer ces modifications en l'absence de tonus musculaire lisse.

Le concept de remodelage a bénéficié d'une large diffusion, pour plusieurs raisons. (1) Il était implicite à l'hypothèse physiopathologique de l'hypertension artérielle énoncée par Folkow [4], selon laquelle une augmentation de l'épaisseur de la paroi vasculaire peut entraîner une diminution de la lumière artérielle et donc une augmentation des résistances périphériques, même en l'absence de vasoconstriction. Mulvany et Heagerty [2, 3] suggéraient que la seule diminution du diamètre externe, sans augmentation de la masse pariétale, pourrait réduire la lumière artérielle et expliquer l'augmentation des résistances vasculaires observée au cours de l'hypertension artérielle. Ainsi, le remodelage, comme l'hypertrophie, ne nécessitait pas de faire intervenir, pour expliquer l'augmentation des résistances artériolaires, une anomalie du couplage excitation-contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire. Cela était en accord avec les résultats de la majorité des études, qui ne retrouvaient pas, *in vitro*, d'augmentation de la réactivité artériolaire chez l'hypertendu [4, 5]. (2) Ce réarrangement des matériaux de la paroi autour d'une lumière réduite modifiant les contraintes pariétales auxquelles ces matériaux sont soumis, permettait d'expliquer des observations apparemment paradoxales, comme l'augmentation de la distensibilité des artérioles cérébrales chez le rat SHR-SP malgré l'augmentation de la masse pariétale [1] (3). Enfin et surtout, ce concept introduisait la notion que l'hypertension artérielle s'accompagne non seulement de modifications quantitatives des matériaux de la paroi artérielle (augmentation des protéines de la matrice extracellulaire, hypertrophie cellulaire) mais aussi de modifications qualitatives (nouvelle organisation spatiale des cellules musculaires lisses et de la matrice extracellulaire). Une récente modification « terminologique » a été proposée par les principaux groupes de recherche sur le

## RÉFÉRENCES

13. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
14. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Eng J Med* 1994; 330: 1431-8.
15. Wolinski H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967; 20: 99-111.
16. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 19-34.
17. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 1177-209.
18. Berry CL, Henrichs KJ. Morphometric investigation of hypertrophy in the arteries of DOCA-hypertensive rats. *J Physiol* 1982; 136: 85-94.
19. Brecher P, Chan CT, Franzblau C, Faris B, Chobanian AV. Effects of hypertension and its reversal on aortic metabolism in the rat. *Circ Res* 1978; 43: 561-9.
20. Levy BL, Michel JB, Salzmann JL, Azizi M, Poitevin P, Safar M, Camilleri JP. Effects of chronic inhibition of converting enzyme on mechanical and structural properties of arteries in rat renovascular hypertension. *Circ Res* 1988; 63: 227-39.
21. Lee RMK. *Blood vessel changes in hypertension: structure and function*, vol. 1. Boca Raton : CRC Press, 1989: 199.
22. Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996; 84: 345-57.
23. Glagov S. Hemodynamic risk factors: mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and the vulnerability of arteries to atherosclerosis. In: Wissler RW, Geer JC, eds. *Pathogenesis of atherosclerosis*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1972: 164-99.

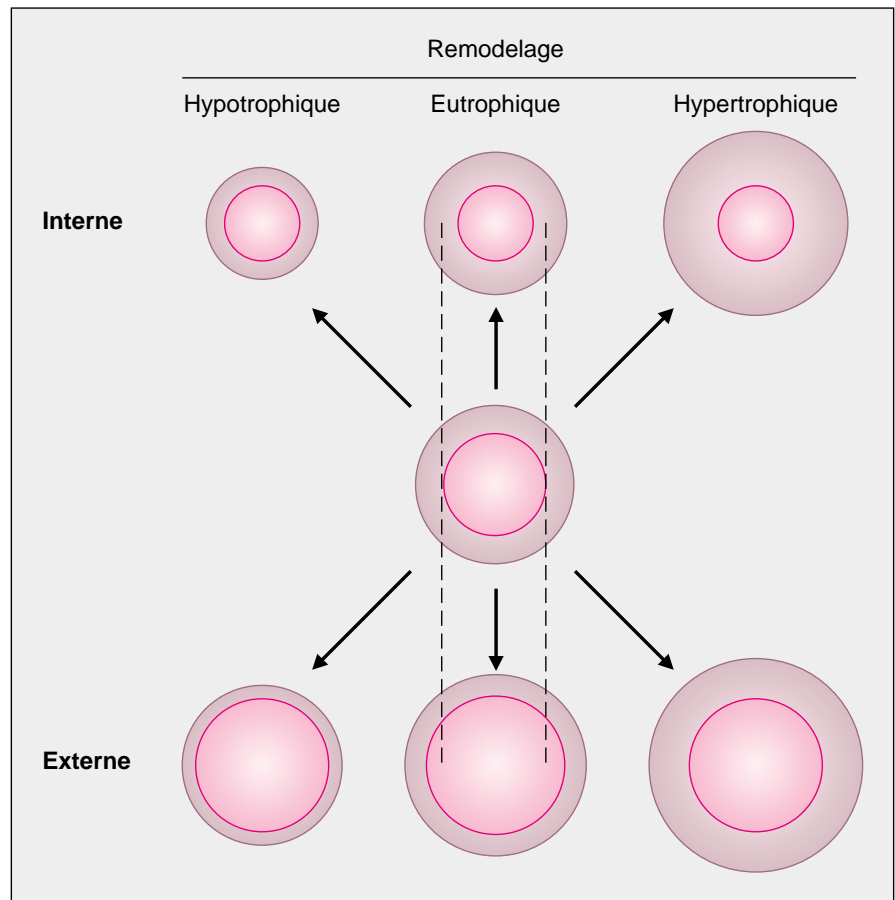


Figure 2. **Modifications de la lumière artériolaire par le remodelage.** Six sections sont proposées par Mulvany et al. [6], selon que la lumière est réduite ou augmentée, et que la section pariétale est augmentée, inchangée ou réduite. Au cours du remodelage « eutrophique », le rapport épaisseur/rayon est modifié sans changement de la quantité ou des caractéristiques du matériau pariétal, la quantité de matériau étant augmentée au cours du remodelage « hypertrophique » et diminuée au cours du remodelage « hypotrophique ». Lorsque la lumière est réduite, il s'agit de remodelage « interne » (inward remodeling) et lorsque la lumière est augmentée, de remodelage « externe » (outward remodeling). Ces schémas correspondent à divers modèles d'hypertension artérielle, chez l'homme et chez l'animal (Tableau I).

remodelage artériolaire [6], pour tenir compte des diverses possibilités physiopathologiques et pharmacologiques de modifications structurales (Tableau I). Cette terminologie étant en pleine évolution, seuls les principaux éléments seront présentés ici. (1) L'utilisation du terme de « remodelage » devrait ainsi être restreinte aux situations au cours desquelles la lumière artériolaire est modifiée, dans des conditions de complète relaxation, et indépendamment d'éventuelles modifications des propriétés élastiques du matériau constituant la paroi. (2) Une classification

en six sections est proposée: selon que la lumière est réduite ou augmentée et que la section pariétale est augmentée, inchangée ou réduite [3, 7-13] (figure 2). Au cours du remodelage « eutrophique » [3, 7-9, 13], le rapport média/lumière est modifié sans changement de la quantité ou des caractéristiques du matériau pariétal, tandis que la quantité de matériau est augmentée au cours du remodelage « hypertrophique » [11, 12] et diminuée au cours du remodelage « hypotrophique » [8, 10]. Lorsque la lumière est réduite, il s'agit de remodelage « interne » (inward

## RÉFÉRENCES

24. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989; 7: 769-76.

25. O' Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In Nichols WW, O'Rourke MF, eds. *Mc Donald's blood flow in arteries*. London, Melbourne, Auckland: Edward Arnold, 1990: 398-420.

26. Laurent S, Girerd X, Mourad JJ, Boutouyrie P, Safar M. Elastic modulus of the radial artery wall is reduced in hypertensives. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1223-31.

27. Benetos A, Laurent S, Hoeks A, Boutouyrie P, Safar M. Arterial alterations with aging and, high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 90-7.

28. Hoeks APG, Brands PJ, Smeets GAM, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 121-8.

29. Tardy Y, Meister JJ, Perret F, Brunner H, Ardity M. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin Phys Physiol Meas* 1991; 12: 39-54.

30. Girerd X, Mourad JJ, Acar C, Heudes D, Chiche S, Bruneval P, Mignot JP, Billaud E, Safar M, Laurent S. Noninvasive measurement of medium-sized artery intima-media thickness in humans: *in vitro* validation. *J Vasc Res* 1994; 31: 114-20.

31. Girerd X, Mourad JJ, Copie X, Moulin C, Acar C, Safar M, Laurent S. Non-invasive detection of vascular hypertrophy in untreated and treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 1076-84.

32. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar M. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 399-405.

33. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd X, Hoeks APG, Safar M. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 6): 87-91.

34. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Hoeks A, Safar M. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; 23: 878-83.

Tableau I

TYPES DE REMODELAGE ARTÉRIOLAIRE RENCONTRÉS AU COURS DE DIVERSES SITUATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES, SELON LA CLASSIFICATION DE MULVANY *et al.* [6]

Situation physiopathologique	Artère	Modifications	Modifications de la section pariétale de la lumière
HTA essentielle [3]	A. du tissu sous-cutané	R. eutrophique	R. interne
HTA génétique du rat (SHR) [7, 8]	A. mésentérique	R. eutrophique	R. interne
Rat hypertendu transgénique avec gène <i>REN-2</i> de la rénine [9]	A. mésentérique	R. eutrophique	R. interne
SHR [10]	A. rénale afférente	R. hypertrophique	R. interne
HTA rénale du rat [11]	A. mésentérique	R. hypertrophique	R. interne
HTA réno-vasculaire du rat S-D [12]	A. du tissu sous-cutané	R. eutrophique	R. externe
Régression pharmacologique des anomalies chez l'hypertendu essentiel [13]	A. du tissu sous-cutané	R. eutrophique	R. externe
Régression pharmacologique des anomalies chez le SHR [8]	A. mésentérique	R. hypotrophique	R. externe

A : artériole; R: remodelage; SHR: rat spontanément hypertendu; rat S-D: rat Sprague-Dawley; HTA: hypertension artérielle.

remodeling) et lorsque la lumière est augmentée, de remodelage « externe » (*outward remodeling*). (3) La quantification des modifications de la lumière du vaisseau peut être établie selon un « index de remodelage », définissant le pourcentage de modification lié au remodelage eutrophique, et selon un « index de croissance », définissant le pourcentage de modification lié à l'augmentation de la section pariétale. Parallèlement, le terme de « remodelage » vasculaire a été utilisé pour désigner « tout phénomène survenant au niveau de la paroi artérielle qui implique au moins quatre processus cellulaires (croissance, apoptose et migration cellulaires, production ou dégradation de la matrice extracellulaire) dépendants d'interactions dynamiques entre les facteurs de croissance produits localement, les substances vaso-actives, et les stimulus hémodynamiques » [14]. Ce type de remodelage peut ainsi s'observer sur tous les sites vasculaires, qu'il s'agisse d'artérioles ou de gros troncs artériels, non seulement au cours de l'hypertension artérielle mais aussi de l'insuffisance cardiaque, de l'athérosclérose, et de la resténose après angioplastie.

Cette définition par extension permet d'aborder, sur le plan physiopathologique, le problème du retentissement fonctionnel et structural de l'hypertension artérielle sur le système artériel et de mieux envisager les modalités de sa correction. Elle sera donc utilisée dans la suite de cette revue, les terminologies plus spécifiques étant réservées à quelques situations particulières.

### Modifications de la structure et de la géométrie des artères au cours de l'hypertension

#### Modifications ultrastructurales

La média des artères élastiques contient plusieurs lames élastiques circulaires. Entre chacune d'elles se trouvent des cellules musculaires lisses, des fibres de collagène, des microfibrilles d'élastine et les glycosaminoglycane de la substance fondamentale. L'ensemble constitue ce que Wolinski et Glagov dénomment des « unités lamellaires » [15], définition complétée par celle de « feuillet

musculo-élastique » [16]. Chaque feuillet est constitué d'un groupe de cellules enveloppées dans un tapis de fibres élastiques très serrées, orientées suivant le grand axe des cellules musculaires lisses. A l'intérieur de ce réseau élastique dense se trouve une matrice interstitielle composée de fibrilles de collagène de types III et IV et une lame basale composée de collagène de type IV, orientée dans le sens circonférentiel qui recouvre les cellules et en assure la cohésion.

Au cours du développement, chez l'animal et chez l'homme, le nombre de cellules musculaires lisses augmente rapidement dans la média, parallèlement à l'augmentation de la pression artérielle. Chez les adultes de nombreuses espèces, le nombre d'unités lamellaires, l'épaisseur de la média et le rapport élastine/collagène sont caractéristiques de la taille de l'animal et du diamètre de l'artère [15]. La contrainte circonférentielle, calculée selon l'équation de Lamé ( $\sigma\theta = P.R/h$ , avec  $P =$  pression,  $R =$  rayon et  $h =$  épaisseur; équation dérivée de la loi de Laplace: tension =  $P.R$ ) pour chaque unité lamellaire, est relativement constante d'une artère à l'autre et d'une espèce à l'autre [15]. L'hypertension entraîne une augmentation de l'épaisseur de la média qui permet de normaliser la contrainte circonférentielle malgré l'augmentation de la pression intraluminaire. Au cours de l'hypertension artérielle, le nombre d'unités lamellaires reste relativement constant et l'augmentation de l'épaisseur pariétale est obtenue grâce aux modifications des cellules musculaires lisses et de la matrice extracellulaire. Chez l'hypertendu comme chez le normotendu, le nombre d'unités lamellaires décroît graduellement vers la périphérie du système artériel, mais l'espace entre deux lames reste relativement constant (10-15  $\mu\text{m}$  quand le vaisseau est dans un état relâché), quelles que soient l'artère et l'espèce. Au cours de l'hypertension artérielle permanente, certains territoires artériels sont l'objet d'un remodelage « eutrophique interne » et d'autres d'une hypertrophie (Tableau I). Dans ce dernier cas, l'augmentation de la masse vasculaire peut concerner les artères de toute taille, des gros troncs artériels aux artérioles et faire intervenir des modifications cellulaires et

de la matrice extracellulaire. Il s'agit, soit d'une augmentation de la taille cellulaire (hypertrophie), soit d'une augmentation du nombre de cellules (hyperplasie) [17]. Dans des modèles d'hypertension artérielle expérimentale, où le développement de l'hypertension artérielle est progressif (hypertension artérielle de type rénovasculaire ou de type DOCA-sel), l'hypertrophie avec polypléidie prédomine au niveau des artères de gros calibre, et l'hyperplasie au niveau des artérioles [18]. L'hypertension artérielle expérimentale entraîne une augmentation du collagène, de l'élastine et des protéoglycanes [16-19] par stimulation de leur production par les cellules musculaires lisses. Les contenus en élastine et en collagène sont en général augmentés, probablement en raison de l'hypertrophie de la paroi artérielle qui s'associe, pour le collagène, à une activité de synthèse accrue [20]. Fait remarquable, les densités en élastine et en collagène, qui conditionnent les propriétés élastiques du tissu artériel ne sont pas modifiées, et le rapport élastine/collagène reste le plus souvent inchangé [21], et rarement augmenté.

La matrice extracellulaire ne doit pas être considérée du seul point de vue de ses propriétés quantitatives élastiques, mais aussi en tenant compte de deux autres de ses propriétés. Souvent, les modifications quantitatives (contenu, densité) de ses composants (élastine, collagène) ne permettent pas d'expliquer les conséquences des modifications structurales sur les propriétés élastiques, en réponse à une intervention pharmacologique ou pour une situation physiopathologique particulière; il est donc nécessaire de faire intervenir, d'une part, les modifications d'organisation spatiale de chacun de ces composants et, d'autre part, des changements d'autres protéines constitutives de la matrice extracellulaire, comme la fibronectine, la vitronectine ou la laminine. En effet, la fibronectine peut non seulement lier les cellules musculaires lisses aux protéines de la matrice extracellulaire, mais aussi contrôler le phénotype des cellules musculaires lisses et moduler ainsi leur action mitogène [22]. Des variations quantitatives de la fibronectine pourraient ainsi modifier la

transmission des contraintes au sein de la paroi artérielle, et donc ses propriétés élastiques. De ce point de vue, la fibronectine pourrait représenter un facteur de remodelage au sens strict, pouvant redistribuer les constituants de la paroi autour d'une lumière réduite.

### Modifications géométriques

Quel que soit le territoire artériel, l'hypertension se caractérise par une augmentation de l'épaisseur intima-média. Il est important de préciser s'il s'agit d'un remodelage « eutrophique interne » ou d'une hypertrophie, car cela conditionne les modifications des propriétés fonctionnelles. Par ailleurs, ces propriétés dépendent du calibre de l'artère: fonction de conduction du sang et d'amortissement de la pulsativité artérielle pour les artères de gros calibre; fonction de distribution du débit sanguin et de résistance à l'écoulement pour les artérioles. L'influence du vieillissement est telle que l'âge est une variable incontournable lors de la comparaison de l'hypertendu au normotendu.

#### • Artères de gros et moyen calibre

Les artères de gros calibre, à prédominance élastique et de siège proximal par rapport au cœur, comme l'aorte thoracique ou abdominale, la carotide commune, subissent, avec le développement de l'hypertension artérielle expérimentale, un élargissement progressif de leur diamètre interne et un épaississement de leur paroi. L'hypertrophie pariétale est, en grande partie, un mécanisme adaptatif à l'augmentation de la contrainte circonférentielle et, à un moindre degré, influencée par les modifications neuro-humorales et génétiques. L'élargissement du diamètre est lié aux dommages du tissu de soutien, en particulier aux fractures des lames élastiques qui se distendent [23], et à l'élastolyse, liée à la diminution de la synthèse de l'élastine ou à l'augmentation de sa dégradation enzymatique. Ces fractures sont essentiellement d'origine mécanique. Selon les lois de la mécanique physique, la « fatigue » des biomatériaux est proportionnelle au nombre et à l'amplitude des contraintes cycliques, la plus importante étant la

## RÉFÉRENCES

35. Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, Alderman M, Devereux R. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992; 86: 909-18.
36. Bots ML, Hofman A, de Bryun AM, de Jong PTVM, Grobbee DE. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 64-9.
37. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistances arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 83-91.
38. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty A, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 523-6.
39. Ferrara LA, Mancini M, Celentano A, Galderisi M, Iannuzzi R, Marotta T, Gaeta I. Early changes of the arterial carotid wall in uncomplicated primary hypertensive patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1290-6.
40. Belmin J, Michel JB, Curmi P, Salzmänn JL, Juan L, Tedgui A. Reduction of transmural 125I-albumin concentration in rat aortic media by chronic hypertension. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 334-43.
41. Tedgui A, Merval R, Esposito B. Albumin transport characteristics of rat aorta in early phase of hypertension. *Circ Res* 1992; 71: 932-42.
42. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-8.
43. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
44. Hirai T, Ssuyama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78-86.
45. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26: 869-79.

pression pulsée (PA systolique-PA diastolique) [24, 25]. Ces notions confèrent à l'âge et à l'hypertension des rôles essentiels, conditionnant pour le premier le nombre de cycles, et pour le second l'amplitude des contraintes lors de chaque cycle. Par ailleurs, les artères de gros calibre et de structure élastique comme la carotide s'élargissent plus rapidement avec le vieillissement et l'hypertension artérielle que les artères de moyen calibre, plus musculaires, comme l'artère radiale [26, 27].

Chez l'homme, le développement des méthodologies non invasives de mesure du diamètre d'une artère et de son épaisseur intima-média a permis de définir les caractéristiques géométriques des artères de gros et moyen calibre dans les conditions physiologiques de flux, d'innervation, et de tonus musculaire lisse. En effet, de nombreuses descriptions de la géométrie des gros troncs artériels chez l'animal et l'homme ont été effectuées à partir de prélèvements artériels et de constatations autopsiques, dans des conditions où la pression de distension artérielle, lors de la fixation, n'était pas normalisée et où le tonus musculaire lisse artériel était supprimé.

L'unité Inserm U. 337 a participé au développement et à la validation de deux appareils échographiques (respectivement, 7,5 et 10 MHz) utilisant l'analyse du signal radiofréquence

pour mesurer les distances entre les interfaces acoustiques « sang-intima » et « média-adventice » [26-30]. Cette approche permet de calculer le diamètre interne et l'épaisseur intima-média d'artères superficielles ou profondes, avec une précision de quelques micromètres et une reproductibilité compatible avec des études physiopathologiques et pharmacologiques. Ainsi, au même âge, le diamètre interne de l'artère carotide commune et celui de l'aorte thoracique et abdominale sont plus grands chez l'hypertendu essentiel permanent que chez le sujet normotendu; le diamètre d'artères plus musculaires et distales, comme les artères fémorale commune, humérale et radiale, reste inchangé (Tableau II) [26, 27, 31-36]. Quel que soit le territoire artériel, l'épaisseur intima-média est accrue chez l'hypertendu, comparée à celle du normotendu de même âge (Tableau II). L'augmentation de l'épaisseur pariétale compense l'augmentation de la pression et permet de normaliser la contrainte circonférentielle (équation de Lamé vue plus haut) [27, 36], facteur d'hypertrophie. S'il fallait nommer ces modifications géométriques selon la terminologie utilisée pour les artérioles par Mulvany *et al.* [6], on parlerait de remodelage « hypertrophique externe » pour les artères proximales et d'hypertrophie sans remodelage pour les artères distales.

Tableau II

MODIFICATIONS GÉOMÉTRIQUES DES ARTÈRES DE GROS CALIBRE CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU ET LE SUJET NORMOTENDU AU MÊME ÂGE (MESURES ÉCHOGRAPHIQUES)

Artère	Diamètre interne (mm)		Épaisseur intima-média (µm)		Réf.
	NT	HT	NT	HT	
aorte thoracique	25,4 ± 3,9	29,6 ± 4,0*			[32]
aorte abdominale	14,5 ± 2,1	15,8 ± 2,0*			[33]
a. carotide commune	6,9 ± 0,2	7,3 ± 0,2*			[34]
	5,5 ± 0,7	5,8 ± 0,9*	770 ± 180	820 ± 190*	[35]
	6,2 ± 0,7	6,9 ± 0,8*	790 ± 162	860 ± 172*	[36]
a. fémorale comm.	8,6 ± 1,4	9,2 ± 1,3			[33]
a. humérale	4,1 ± 0,7	4,4 ± 0,6			[33]
a. radiale	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,6	280 ± 50	400 ± 60*	[26]

M ± SD; \* p < 0,05 contre NT; NT: sujets normotendus; HT: sujets hypertendus jamais traités.

- *Artères résistives*

Mulvany et Aalkjaer [5] ont défini la notion « d'artère résistive » à partir d'un diamètre artériel interne inférieur à 500 µm (*small arteries*). Mais il semble que des artérioles de plus petit calibre (inférieur à 100 µm) représentent la majeure partie de la résistance au débit sanguin. Un diamètre interne inférieur à 150 µm (artérioles) constituerait ainsi pour Heagerty [3] une limite plus appropriée. D'après la Loi de Poiseuille, les deux types d'artères (*small arteries* et artérioles) contribuent de façon majeure à la résistance à l'écoulement sanguin. Les profils de pression varient largement d'un lit vasculaire à l'autre, et il est difficile de caractériser une artère comme résistive ou de conduction sur la seule valeur de son diamètre interne, dans cet intervalle de 150 à 500 µm, sans tenir compte du lit vasculaire d'origine.

Les conditions méthodologiques ont une grande importance lorsqu'il s'agit de comparer la géométrie artériolaire chez les animaux normotendus et hypertendus, et les modèles utilisés conditionnent l'interprétation des résultats. Le modèle d'hypertension artérielle le plus proche de l'hypertension artérielle essentielle humaine (c'est-à-dire dont la cause n'est pas retrouvée, et qui représente plus de 95 % des hypertensions artérielles) est certainement l'hypertension génétique, qu'il s'agisse de rats SHR ou de rats SHR-SP (*SHR-stroke-prone*), correspondant respectivement à l'hypertension artérielle légère et à l'hypertension artérielle sévère compliquée. Chez le rat SHR-SP, le remodelage « eutrophique interne » est prédominant au niveau des artérioles cérébrales, avec peu d'hypertrophie [1] (*figure 2*). La comparaison des divers modèles d'hypertension artérielle permet de conclure que l'hyperplasie prédomine lorsque la masse vasculaire est augmentée, tandis qu'aucune forme particulière d'hypertrophie ou d'hyperplasie n'est observée lors du remodelage [5, 17]. Chez l'homme, les modifications géométriques des artérioles du tissu sous-cutané sont de type remodelage « eutrophique interne », car la lumière artérielle est réduite sans augmentation de la section pariétale. L'étude ultrastructurale montre qu'il n'y a ni hypertro-

phie ni hyperplasie cellulaire [13, 37, 38].

En résumé, à la différence des gros troncs artériels où le remodelage « interne » n'est jamais observé, les artérioles comportent, selon les modèles d'hypertension artérielle et les territoires, des parts variables de remodelage « eutrophique interne » et d'hypertrophie.

### **Conséquences fonctionnelles du remodelage artériel au cours de l'hypertension artérielle**

Il est important de dissocier les artères de gros et moyen calibre des artérioles car leurs fonctions sont très différentes: conduction et amortissement de la pulsativité pour les premières, distribution et résistance à l'écoulement pour les dernières.

#### **Au niveau des artères de gros et moyen calibre**

Au cours de l'hypertension artérielle essentielle, les deux conséquences fonctionnelles majeures du remodelage artériel, à pression de distension identique, sont: à court et moyen termes, la préservation des propriétés élastiques de la paroi artérielle et, à long terme, la potentialisation de l'athérosclérose. Les relations, plus complexes, entre remodelage artériel et dysfonctionnement endothélial ne seront qu'évoquées.

- *Potentialisation de l'athérosclérose*

L'hypertrophie pariétale est un facteur largement reconnu d'athérosclérose. Les plaques d'athérosclérose carotidienne sont plus fréquentes chez les sujets chez lesquels l'épaisseur intima-média carotidienne est augmentée, tous autres facteurs de risque confondus [35, 39]. Divers mécanismes ont été avancés pour expliquer cette potentialisation du développement de l'athérosclérose par l'hypertrophie pariétale [23] et consistent essentiellement en un ralentissement du transport transmurale des substances circulantes et leur accumulation au sein de la paroi [23, 40, 41]. Ainsi, l'élimination des lipides de la paroi (clairance transmurale) dépend de leur concentration plasmatique, des conditions hémody-

namiques au contact de la paroi, des forces de convection, du métabolisme et de la densité de la paroi. La compression des vasa vasorum intramuraux par l'hypertrophie altère la nutrition de la paroi et favorise cette accumulation.

Les anomalies hémodynamiques de l'hypertension artérielle favorisent les complications de la plaque d'athérosclérose: fissure, rupture et hémorragie, à l'origine d'une cascade d'événements conduisant à la thrombose artérielle et à l'ischémie viscérale [23, 42, 43]. En effet, l'augmentation des contraintes circonférentielles moyenne et pulsatile, liée à l'accroissement des résistances périphériques et à la diminution de la compliance des gros troncs artériels, est un facteur de « fatigue » des matériaux les plus instables de la plaque, comme la masse lipidique [42]. Le second élément à prendre en compte pour apprécier le risque de complication de la plaque est l'hétérogénéité de sa structure sous-intimale, qui s'avère plus déterminant que la sévérité de la sténose [42]. Certains matériaux (chape fibreuse) étant plus rigides que d'autres (masse lipidique), la contrainte circonférentielle est « concentrée » au niveau de certaines régions qui correspondent aux endroits de fracture définis à l'autopsie [43]. Ainsi, la contrainte circonférentielle systolique, à laquelle est soumise la plaque, est très augmentée lorsque l'épaisseur de la chape fibreuse est réduite, alors qu'elle est diminuée lorsque la sténose est plus serrée [42]. Ces notions expliquent pourquoi certaines plaques d'athérosclérose se rompent alors qu'elles ne paraissent pas sévères à l'angiographie.

Si les anomalies hémodynamiques et structurales de l'hypertension artérielle sont des facteurs de développement de la plaque d'athérosclérose et de ses complications, réciproquement, les lésions athéroscléroseuses à un stade avancé sont un facteur de rigidité artérielle, donc d'hyperpulsativité artérielle [44]. Un tel cercle vicieux ne se rencontre cependant pas aux premiers stades de l'athérosclérose pour lesquels plusieurs études cliniques ne montrent pas d'augmentation de la rigidité artérielle, peut-être du fait que les lésions précoces prédominent au niveau des

## RÉFÉRENCES

46. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
47. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke* 1994; 25: 66-73.
48. Lacolley P, Ghodsi N, Glazer E, Chalande P, Brisac AM, Safar M, Laurent S. Influence of graded changes in vasomotor tone on the carotid arterial mechanics in live spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1235-44.
49. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 355-62.
50. Laurent S, Lacolley P, Girerd X, Boutouyrie P, Bezie Y, Safar M. Arterial stiffening: opposing effects of age- and hypertension-associated structural changes. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74: 842-9.
51. Levy BI, Duriez M, Philippe M, Poitevin P, Michel JB. Effect of chronic dihydropyridine (isradipine) on the large arterial walls of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994; 90: 3024-33.
52. Benetos A, Pannier B, Brahim M, Safar M, Levy BI. Dose-related changes in the mechanical properties of the carotid artery in WKY rats and SHR following relaxation of arterial smooth muscle. *J Vasc Res* 1993; 30: 23-9.
53. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698-703.
54. Christensen KL, Jespersen LT, Mulvany MJ. Development of blood pressure in spontaneously hypertensive rats after withdrawal of long term treatment related to vascular structure. *J Hypertens* 1989; 7: 83-90.
55. Aalkjaer C, Heagerty AM, Petersen KK, Swales JD, Mulvany MJ. Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives. *Circ Res* 1987; 61: 181-6.
56. Hadju MA, Heistad DD, Baumbach GL. Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1991; 17: 308-16.
- embranchements. Les relations entre diabète et hypertension artérielle sont plus complexes encore [45] car le diabète (non insulino-dépendant et insulino-dépendant) et l'hypertension artérielle sont tous deux des facteurs d'athérosclérose et de risque coronaire, se potentialisant l'un l'autre par des mécanismes variés: en particulier, anomalies de la fonction plaquettaire et des lipoprotéines, dysfonction endothéliale, anomalies de la matrice extracellulaire [46]. Le cas de l'insulino-résistance est illustratif: en l'absence de diabète non insulino-dépendant avéré, l'intima-média de la carotide commune est d'autant plus épaisse que l'insulino-résistance est plus importante [47], potentialisant le développement de lésions d'athérosclérose par les mécanismes sus cités.
- *Préservation des propriétés élastiques de la paroi artérielle*  
Les propriétés élastiques des gros troncs artériels jouent un rôle fondamental dans le couplage cœur-vasculaires et leur altération conditionne l'atteinte des organes cibles: cœur, artères de conduction, cerveau et rein. Au cours de l'hypertension artérielle, l'augmentation de la rigidité des gros troncs artériels contribue à l'augmentation de la pression pulsée. Cette hyperpulsatilité est, indépendamment de la pression artérielle moyenne, un facteur de développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche et artérielle (artères de gros calibre et artéioles). L'hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur de risque de morbidité-mortalité cardiovasculaire indépendant du niveau de la pression artérielle. L'hypertrophie artériolaire est un facteur « structural » d'augmentation des résistances périphériques, et donc de la pression artérielle moyenne (figure 3).  
Quel est le mécanisme de l'augmentation de rigidité des gros troncs artériels au cours de l'hypertension artérielle? Consiste-t-il en une augmentation de la pression de distension ou en des anomalies structurales de la paroi, ou encore des deux? En effet, l'augmentation de la pression de distension augmente la rigidité artérielle (ou diminue la distensibilité), en raison du recrutement successif, avec l'étirement, des fibres de collagène, peu distensibles [48-52]. Par ailleurs, il est couramment admis qu'à pression de distension égale, l'augmentation de l'épaisseur pariétale est un facteur supplémentaire de rigidité artérielle. En effet, selon les lois de la mécanique physique, la rigidité d'une artère est proportionnelle à l'épaisseur de sa paroi et à la rigidité du matériau « homogène équivalent » qui la compose. Utiliser le terme de matériau « homogène équivalent » permet de tenir compte à la fois de la complexité architecturale de la paroi artérielle et de la variété des matériaux qui la composent. Comme nous l'avons déjà vu, le rapport élastine/collagène (élément distensible/élément peu distensible) n'est pas diminué au cours de l'hypertension artérielle, et la densité en collagène n'est que peu ou pas augmentée. En effet, le module élastique du matériau de la paroi artérielle est indépendant de la géométrie artérielle et n'est conditionné que par la densité en protéine fibreuse et non par son contenu. Il n'y a donc pas d'argument histologique, en terme de densité d'élastine et de collagène, en faveur d'une rigidité accrue du matériau « homogène équivalent »: seule l'augmentation de l'épaisseur intima-média pourrait rendre l'artère plus rigide. Cependant l'équivalence « hypertrophie-rigidité » n'a jamais été montrée dans les conditions physiopathologiques de flux (contraintes de cisaillement) et d'innervation (tonus musculaire lisse vasculaire) et en s'affranchissant de l'augmentation de la pression de distension (c'est-à-dire pour une contrainte circonférentielle égale). Nous avons démontré que l'épaississement intima-média de la paroi des gros troncs artériels, tel qu'il est observé au cours de l'hypertension artérielle essentielle, n'est pas un facteur de rigidité artérielle. C'est l'augmentation de la pression de distension de l'artère qui augmente sa rigidité (ou diminue sa distensibilité), en raison du recrutement successif, avec l'étirement, des fibres de collagène, peu distensibles. On suppose donc que surviennent, au cours de « l'hypertrophie artérielle associée à l'hypertension artérielle », des modifications qualitatives des composants pariétaux et/ou des modifications architecturales. Celles-ci redistribuent ces composants dans une



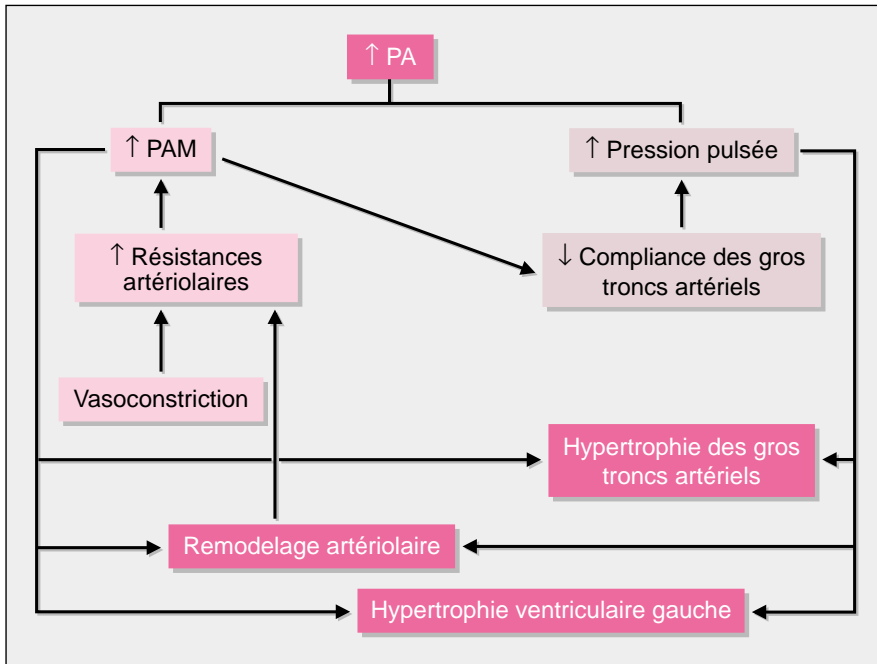


Figure 3. **Modifications fonctionnelles et structurales des artères de compliance et des artères de résistance au cours de l'hypertension artérielle.** PA: pression artérielle; PAM: pression artérielle moyenne.

configuration permettant de conserver inchangées les propriétés élastiques du matériau global (la paroi), au même niveau de contrainte circconférentielle. Pour le démontrer, il a été nécessaire de calculer le module élastique de la paroi artérielle (ou module de Young, ou module incrémentiel:  $E_{inc}$ ), qui prend en compte l'épaisseur intima-média. Celui-ci renseigne sur les propriétés élastiques du matériau constituant la paroi, la distensibilité et la compliance renseignant sur les propriétés de l'artère en tant qu'organe creux [26, 49]. Ces résultats ont été retrouvés: (1) chez l'homme, au niveau de deux sites artériels: une artère élastique proximale siège de lésions d'athérosclérose, l'artère carotide commune [34] et une artère distale musculaire dépourvue de lésions d'athérosclérose, l'artère radiale [26, 31]; (2) chez le rat SHR, au niveau de la carotide et de l'aorte [48, 49]. Les effets de «l'hypertrophie artérielle associée à l'hypertension artérielle» sur les propriétés élastiques des gros troncs artériels s'opposent donc à ceux du vieillissement, connus pour augmenter la rigidité artérielle [49, 50]. Cela montre bien que le matériau «homogène équivalent» constituant la paroi de

l'artère de l'hypertendu est non seulement plus abondant mais aussi plus «élastique».

Ces résultats ont permis de formuler l'hypothèse d'une autorégulation de la compliance artérielle au cours de l'hypertension artérielle essentielle, grâce aux modifications structurales du matériau constituant la paroi artérielle [49, 50]. Ainsi, chez l'hypertendu, au niveau des artères proximales élastiques de gros calibre comme la carotide, la compliance est diminuée proportionnellement à l'augmentation de la pression de distension. Cette diminution de compliance proximale contribue pour une large part à la réduction de la compliance systémique. Au niveau des artères distales musculaires comme l'artère radiale, l'absence de diminution de la compliance permet de diminuer le gradient de compliance entre artères proximales et distales (par exemple, entre les artères carotide et radiale) et d'atténuer ainsi les ondes de réflexion, facteur d'augmentation de la pression pulsée (figure 3). Par ailleurs, malgré leur faible niveau de compliance, les artères distales peuvent contribuer de façon modeste mais significative à la compliance systémique, car elles sont plus nombreuses et plus longues

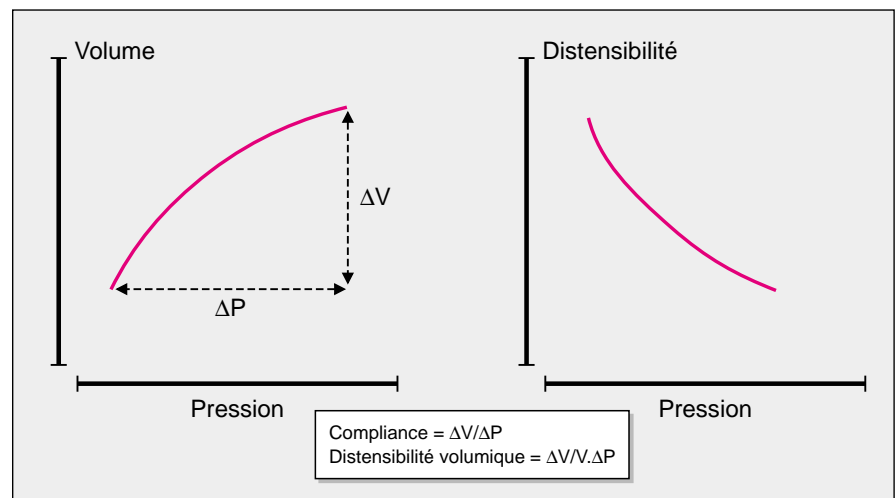


Figure 4. **Relation volume-pression et distensibilité-pression au niveau des artères de gros calibre.** La compliance est définie comme l'augmentation de volume ( $\Delta V$ ) en réponse à une augmentation donnée de pression ( $\Delta P$ ), ou comme la tangente en tout point de la relation volume-pression. En raison du caractère hétérogène de la paroi artérielle et du recrutement successif, avec l'étirement, des fibres de collagène peu distensibles, la relation volume-pression est curvilinéaire. La tangente à la courbe (c'est-à-dire la compliance) diminue donc avec l'augmentation de pression et la relation compliance-pression est négative. La distensibilité volumique, définie comme l'augmentation relative de volume ( $\Delta V/V$ ) en réponse à une augmentation donnée de pression ( $\Delta P$ ), diminue avec l'augmentation de la pression de distension.

que les artères proximales [50]. On conçoit ainsi que l'absence de diminution de la compliance des artères distales permet d'atténuer celle de la compliance systémique.

Cependant, en cas d'anomalie des systèmes neuro-humoraux, comme l'activation du système rénine-angiotensine dans l'hypertension artérielle rénovasculaire, l'association à l'élévation de la pression artérielle peut entraîner au long cours le développement d'anomalies intrinsèques de la paroi artérielle responsables d'une rigidité accrue, pour une pression de distension égale. De la même façon que l'hypertrophie de la paroi artérielle est un facteur de développement de l'athérosclérose, l'augmentation de la tension pariétale pourrait rendre la paroi plus vulnérable à certains stimulus neuro-humoraux et potentialiser les altérations structurales et fonctionnelles. Ainsi, la distensibilité artérielle est réduite chez l'hypertendu porteur de l'allèle C du gène codant pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II, par rapport à son contrôle hypertendu porteur du génotype AA, de même pression artérielle et de même âge, une telle différence n'étant pas retrouvée en l'absence d'hypertension artérielle [53].

#### • Remodelage artériel et dysfonctionnement endothélial

Le dysfonctionnement endothélial affecte la fonction de conduction des gros troncs artériels en diminuant ou en supprimant leurs possibilités de vasodilatation. Les conséquences en sont majeures au niveau de certaines circulations, comme la circulation coronaire. Les relations entre le remodelage artériel et le dysfonctionnement endothélial sont difficiles à déterminer, et peuvent être envisagées en terme de cause et de conséquence, étant donnés les nombreux processus cellulaires impliqués.

#### Au niveau des artérioles

L'augmentation du rapport « média/lumière » a plusieurs conséquences fonctionnelles, les trois premières étant délétères et la quatrième plutôt compensatrice :

• *Augmentation structurale des résistances vasculaires périphériques*  
Celles-ci s'élèvent de façon inverse-

ment proportionnelle à la puissance quatrième du rayon interne des artérioles. Or, le rayon interne diminue en cas de remodelage « interne ». Par ailleurs, à l'arrêt du traitement anti-hypertenseur, l'augmentation à nouveau de pression artérielle est fonction du degré de correction du rapport média/lumière. Sa normalisation s'accompagne d'une lente remontée tensionnelle, une remontée rapide étant observée quand le rapport n'a pas été corrigé [54].

#### • *Hyper-réactivité artérielle aux stimulus*

En effet, la vasoconstriction observée en réponse aux agents vasopresseurs est potentialisée par la concentration de la masse musculaire lisse autour d'une plus petite surface luminale, comme au cours du remodelage « interne », qu'il soit « eutrophique » ou « hypertrophique » (figure 2). La force maximale développée par les artérioles d'hypertendus essentiels en réponse à la noradrénaline est supérieure à celle développée par les artérioles de sujets normotendus [5, 55], la sensibilité à la noradrénaline n'étant pas modifiée et la sensibilité au  $Ca^{2+}$  étant, au contraire, diminuée. Une exagération de la force maximale développée a aussi été retrouvée en réponse à l'angiotensine II, à la vasopressine et à la sérotonine [5, 55]. Fait intéressant, rapportée à l'unité de volume pariétal, la force maximale développée par l'artère de l'hypertendu n'est pas augmentée par rapport à celle du sujet normotendu, confirmant le caractère « structural » de l'hyper-réactivité artérielle de l'hypertendu, et excluant une exagération du couplage excitation-contraction au niveau de la cellule musculaire lisse qui pourrait, au contraire, être diminué.

#### • *Diminution de la réserve de perfusion des organes cibles*

En effet, les résistances vasculaires minimum, calculées dans des conditions de vasodilatation maximum ischémique, restent élevées par rapport à celles des sujets normotendus [5].

#### • *Modifications de l'autorégulation des débits régionaux*

La réduction de la lumière artériolaire dans des conditions de vasodilatation maximale augmente les résis-

tances vasculaires minimum et déplace vers la droite la courbe d'autorégulation du débit local. Cela permet à cette circulation locale de s'autorégler pour des niveaux de pression systémique plus élevés, et de protéger ses microvaisseaux d'aval de la surcharge de pression d'amont.

Au niveau cérébral, une des conséquences inattendues du remodelage « eutrophique interne » des artérioles des rats SHR-SP est l'augmentation de la distensibilité artérielle [1], dont les conséquences sont mal connues; il est difficile de savoir si elles sont favorables ou délétères. Cette augmentation de distensibilité pourrait conduire à diminuer la pulsativité de la pression, facteur d'hypertrophie et de fibrose à ce niveau, mais elle ne semble pas conditionner la mortalité des rats SHR-SP [56].

## Conclusion

Ces dernières années, le remodelage artériel a émergé comme un concept-clé de la physiopathologie de l'hypertension artérielle, source de multiples applications pharmacologiques. La meilleure connaissance des processus cellulaires impliqués a modifié l'approche thérapeutique en offrant de nouvelles cibles pharmacologiques : récepteurs spécifiques des ligands endogènes au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires mais également au niveau des cellules endothéliales; facteurs prolifératifs des cellules musculaires lisses vasculaires, récepteurs et enzymes de la matrice extracellulaire.

Un des buts du traitement anti-hypertenseur est de corriger le remodelage artériel, entendu ici au sens large, pour en prévenir les conséquences délétères. Théoriquement, la correction du remodelage devrait ralentir le développement de l'athérosclérose au niveau des gros troncs artériels, indépendamment des effets propres des substances pharmacologiques sur les mécanismes cellulaires de l'athérosclérose, tout en préservant les propriétés élastiques de la paroi artérielle. Elle devrait aussi diminuer « structurellement » les résistances artérielles périphériques, diminuer l'hyper-réactivité des artérioles aux stimulus, et augmenter la réserve de perfusion des organes cibles ■

## Summary

### Pathophysiology of arterial remodelling in hypertension

In recent years, arterial remodeling emerged as a key concept for the understanding of the pathogenesis of arterial hypertension, with numerous pharmacological applications. The concept of « remodeling », advanced by Baumbach and Heistad in 1988, states that, during hypertension, the structural changes in the resistance vessels may not be associated with net growth. Experiments in genetically hypertensive rats and essential hypertensive patients have shown that the increase in arteriolar resistance to blood flow is due to structural changes which can be described not by net growth but by a process or rearrangement of otherwise normal material. Later, the term « vascular remodeling » was used by Gibbons and Dzau (1994) to describe any « active process of structural alteration that involves changes in at least four cellular process – cell growth, cell death, cell migration, and production of extra-cellular matrix – and is dependent on a dynamic interaction between locally generated growth factors, vasoactive substances, and hemodynamic stimuli ». Remodeling may thus contribute to the pathophysiology of various large and small artery diseases including not only hypertension but also heart failure, atherosclerosis, restenosis after angioplasty, and pulmonary hypertension. The present review will discuss the ultrastructural and geometrical changes in large and small arteries of hypertensive humans and animals, described as « remodeling », and their functional consequences, both at the site of conducting arteries (potentiation of atherosclerosis and autoregulation of arterial compliance) and resistive arteries (structural increase in peripheral vascular resistance, hyper-reactivity to arteriolar stimuli, decrease in the perfusion reserve of target organs, and modifications of the autoregulation of regional blood flow).

Le Centre d'Enseignement de la Statistique Appliquée à la Médecine et à la Biologie Médicale (CESAM) propose une série de cours de formation pratique à l'utilisation de la méthode statistique dans le domaine biomédical ainsi qu'aux méthodes de l'épidémiologie et de la recherche clinique.

Ces cours sont organisés dans le cadre d'un Diplôme Inter-Universitaire (DIU) délivré par les Universités Pierre et Marie Curie (Paris VI), Denis Diderot (Paris VII) et la Méditerranée (Aix-Marseille II) et dans le cadre de la Formation Permanente de l'Université Paris VI.

■ L'enseignement du CESAM s'adresse à tous ceux (médecins, biologistes, vétérinaires, pharmaciens, techniciens, étudiants) qui souhaitent pouvoir utiliser la méthode statistique dans les domaines de la recherche médicale ou dans leur vie professionnelle. Le niveau général requis est celui d'une fin de première année de premier cycle. L'enseignement n'exige aucune connaissance particulière en mathématiques ou statistiques.

■ Six options sont proposées :

- Pratique des Essais Cliniques
- Statistique en Recherche Clinique
- Épidémiologie
- Méthodes et Pratiques
- Épidémiologie et Recherche Étiologique
- Méthodes Épidémiologiques appliquées à la Santé Publique
- et Statistique en Biologie.

Le diplôme délivré mentionne l'option choisie par l'étudiant.

L'enseignement peut être suivi en travaux dirigés à Paris et dans quelques villes de province ou par correspondance. Pour les étudiants inscrits par correspondance, deux stages d'une journée sont organisés chaque semestre.

■ Des sessions d'examen sont organisées à Paris, Lyon et Marseille. Si le nombre d'étudiants le justifie, des sessions d'examen peuvent être organisées à l'étranger.

■ Il existe également un enseignement de formation permanente, ouvert à tous les salariés. C'est l'employeur qui prend en charge les frais d'inscription au titre de la loi du 16 juillet 1971 sur la Formation Professionnelle Continue.

Renseignements pour brochures

et dossier d'inscription : du 1<sup>er</sup> au 29 août 1997

uniquement par courrier au :

Secrétariat du CESAM :

16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France.

Début des cours :

2<sup>e</sup> quinzaine d'octobre 1997 (Université Paris VI).