



HAL
open science

Le surpoids est-il corrélé à une augmentation du diamètre aortique 20 ans plus tard ? Suivi de cohorte (STANISLAS)

Marina Meni-Perri

► To cite this version:

Marina Meni-Perri. Le surpoids est-il corrélé à une augmentation du diamètre aortique 20 ans plus tard ? Suivi de cohorte (STANISLAS). Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01734019

HAL Id: hal-01734019

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734019>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Marina MENI-PERRI

Le 13 novembre 2015

**Le surpoids est-il corrélé à une augmentation du diamètre
aortique 20 ans plus tard ?
Suivi de cohorte (STANISLAS)**

Examineurs de la thèse :

Président du Jury Monsieur le Professeur Jean Marc BOIVIN

Monsieur le Professeur Denis WHAL

Monsieur le Professeur Patrick ROSSIGNOL

Monsieur le Professeur Jean Noel FABIANI

Madame le Docteur Kenora CHAU

Madame le Docteur Jessie RISSE



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Étudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Édouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE -
Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise
MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques

POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)
Professeur Christophe PARIS
3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)
Professeur Henry COUDANE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique HENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE **PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À Notre Président, Directeur et Juge,

Monsieur le **Professeur Jean Marc BOIVIN**,

Professeur des Universités de Médecine Générale,

Vous me faites le grand honneur de porter de l'intérêt à ce travail et de présider ce jury de thèse.

Vous portez un regard bienveillant sur mon travail.

Pour votre soutien, votre disponibilité, votre pédagogie et votre patience, veuillez accepter l'expression de ma sincère gratitude.

Vous avez accepté d'être mon directeur de thèse, veuillez trouver ici en retour l'expression de mon plus profond respect.

À Notre Maître et Juge,

Monsieur le **Professeur Denis WHAL**,

Professeur de Médecine Vasculaire,

Vous avez accepté de m'accueillir au sein de la formation de médecine vasculaire,

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma profonde estime et vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

À Notre Maître et Juge

Monsieur le **Professeur Patrick ROSSIGNOL**,

Professeur de Thérapeutique,

Je suis sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de porter un jugement sur mon travail et vous en remercie.

À Notre Maître et Juge

Monsieur le **Professeur Jean-Noël FABIANI**,

Professeur de Chirurgie vasculaire à l'hôpital européen Georges Pompidou,

C'est un immense privilège de vous recevoir à Nancy,

Merci d'accepter de porter un avis d'expert sur mon humble travail.

À Notre Juge,

Madame le **Docteur Kenora CHAU**,

Chef de Clinique de Médecine Générale,

Pour votre aide précieuse durant ce travail,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

À Notre Juge,

Madame le **Docteur Jessie RISSE**,

Assistante de Médecine Vasculaire,

Pour m'avoir accueilli chaleureusement au sein de la médecine vasculaire,

Pour votre soutien, votre regard à la fois bienveillant et critique, votre aide à tout moment et notre collaboration à venir,

Je vous remercie du privilège que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

À Zohra LAMIRAL, biostatisticienne du CICP-INSERM, pour la qualité, la précision et la finesse de vos analyses et de vos interprétations statistiques, pour votre disponibilité et votre patience, je vous remercie.

À Erwan BOZEC, ingénieur hospitalier au CICP-INSERM, merci pour vos précieux conseils, votre encadrement et votre accompagnement qui nous ont été d'une aide précieuse et ont constitués un atout certain pour ce projet.

Au Dr Nicolas GIRERD, grâce à votre œil bienveillant et à votre connaissance de la recherche clinique, vous avez réussi à nous guider. Merci.

À l'ensemble des personnes travaillant au CICP-INSERM qui nous ont permis de participer à ce grand projet qu'est la cohorte STANISLAS : Dr Olivier HUTTIN, Ludovic MERCKLE, Ichraq LATAR et bien d'autres. Je vous remercie.

À ma co-interne, co-thésarde, future confrère médecin vasculaire et amie Katia SALLOUM. Travailler et présenter à tes côtés notre thèse a été un réel plaisir. À notre amitié grandissante qui n'est pas prête de s'arrêter !

Et merci à toutes les autres personnes qui ont participé à la réalisation de ce projet.

À mes co-internes et aux différents services qui m'ont accueillie pour mes stages d'externat et d'internat. Cela a été un privilège de vous côtoyer. C'est avec joie que je vous croiserai à nouveau.

À Monsieur le Professeur WAHL, je vous remercie de m'avoir permis d'accéder à la formation de Médecine Vasculaire.

À Monsieur le Docteur KHALIFE, merci pour les connaissances acquises en cardiologie et pour la formation qui m'a été donnée en angiologie au sein de votre établissement.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Mercy pour ces 6 mois magiques passés en votre compagnie. Aux Dr Julien BERTRAND et Julien BAYARD : vous m'avez communiqué votre passion, votre bonne humeur et votre professionnalisme. Aux Dr Maryse POIRSON-SCHAEFER et Georgia TZINTZILA, merci pour votre enseignement en angiologie, pour votre patience et votre accueil.

À mon mari Yannick. Tu es à mes côtés depuis mes débuts en première année de médecine. Tu m'as supportée, encouragée, soutenue durant ce long parcours, dans les moments les plus difficiles mais aussi les plus agréables. Tu es l'homme derrière la Femme sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Ton « investissement à long terme » va commencer à porter ses fruits ! Je t'aime.

À mes parents, pour l'amour inconditionnel que vous me portez, votre éducation exemplaire, votre soutien sans faille. Je ne pourrai jamais vous remercier suffisamment pour TOUT. Je suis fière d'être votre fille, votre unique fille comme vous vous plaisez à me le rappeler !

À mes frères qui me supportent et m'aiment chaque jour depuis... toujours. Merci à Antonio, mon grand frère adoré, à Maud, que je considère comme ma sœur ainsi qu'à mon neveu Aldric que je chéris déjà de tout mon cœur. Merci Alexandre pour l'affection que tu me portes. Merci à Lucas, le petit dernier. Courage pour ta première année de médecine, je suis déjà fière de ce que tu es ! Je serais toujours là pour vous tous.

À mes meilleurs amis : Claire et Lucas (et leur « petit haricot » que j'aime déjà !), Elodie et Julian, Aurélie et Paul. Un grand merci ! Vous êtes ma famille de cœur. Sans vous ces dures années de labeurs n'auraient pas été aussi belles. Je ne trouve pas les mots pour vous dire à quel point je vous aime. À toutes les années à venir ENSEMBLE !

À mes grands-mères que j'adore, à mes grands-pères à qui je pense souvent : de là-haut j'espère que vous êtes fiers !

À ma belle-famille : Elisabeth, Jean-François, Blandine, Nicolas, mon neveu Charles et ma nièce Flora : merci de m'avoir accueillie et soutenue depuis le début. Merci à Robert pour sa gentillesse. Une pensée pour Marie Louise : ton

regard malicieux et ta perspicacité sur la vie me manquent depuis que tu es partie...

À mes tantes, mes oncles, mon parrain, ma marraine, mes cousins, mes cousines, ainsi « qu'aux pièces rapportés ». Des quatre coins de la France, de Suisse et d'Italie, je vous dis merci, merci, merci !

À Stéphanie CONSTAN et Catherine BRUCIAMACHIE pour votre grande aide à la traduction de mon travail en anglais.

À mes amis, Fabien et Cindy : notre amitié se renforce années après années. Votre présence à chaque moment important de ma vie me touche.

Et à tous ceux que j'ai oublié...MERCI

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale.....	19
ABREVIATIONS.....	20
I : Introduction.....	21
1 : Problématique : obésité et anévrisme de l'aorte.....	21
2 : Définitions	22
3 : Méthode de mesure	22
4 : Type d'imagerie utilisée : l'échographie	23
5 : Objectif de l'étude.....	23
II : Matériel et méthode	24
1 : Population de l'étude	24
2 : Conception de l'étude	25
3 : Méthodologie statistique	26
III : Résultats	27
1 : Etude de reproductibilité	27
2 : Effectif final.....	27
3 : Résultats concernant l'aorte thoracique.....	29
4 : Résultats concernant l'aorte abdominale sous rénale.....	31
5 : Résultats concernant l'aorte sous xiphoïdienne	33
6 : association avec la PAS.....	36
7 : Quelle mesure du diamètre de l'aorte abdominale ?	37

IV : Discussion	37
1 : La cohorte Stanislas : une cohorte saine	37
2 : Facteurs confondants : âge et sexe	38
3 : Objectif principal	39
4 : Recueil de données et méthodologie.....	39
5 : Perspective d'amélioration du dépistage ciblé	41
V : Conclusion	41
Bibliographie	44
ANNEXE A : résultats de la reproductibilité inter et intra opérateur	47
ANNEXE B : Article traduit en anglais en vue d'une soumission à une publication dans plos one. (EN cours).....	61
Conclusion générale	81

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Etant interne en DES de médecine générale et en DESC de médecine vasculaire, j'ai eu le plaisir et le privilège de pouvoir mener mon travail de thèse sur des sujets rencontrés dans ces deux disciplines : la dilatation aortique ainsi que le surpoids et l'obésité.

Ce travail a été riche d'apprentissages. Tout d'abord, le recueil de données que nous avons réalisé à trois sur des images échographiques a constitué un apprentissage pratique et un travail important de cette thèse. Plus de 1400 images échographiques ont été relues.

Par la suite, nous avons été sensibilisés à la recherche clinique. En effet, nous avons réalisé un travail préliminaire étudiant la reproductibilité inter et intra opérateur de nos mesures. Un training set de 45 patients a été tiré au sort dans la base de données parmi les volontaires de la cohorte Stanislas. Ces mesures ont été réalisées à deux reprises afin d'évaluer la reproductibilité intra opérateur puis comparées aux mesures d'un cardiologue expérimenté en échographie afin d'évaluer la reproductibilité inter opérateur. Les données recueillies et l'étude de reproductibilité ont été présentées sous forme de tableaux et de graphiques de Bland et Altman afin de pouvoir élaborer un plan d'analyse statistique de qualité.

L'étude et l'interprétation des résultats statistiques ont permis d'acquérir des compétences et un sens critique sur les études cliniques présentées en médecine. Les différentes recherches effectuées sur le sujet m'ont permis un apprentissage théorique.

Je vous présente alors mon travail ainsi que l'article rédigé et traduit en anglais qui finalise ce projet et qui sera soumis prochainement à la publication.

ABREVIATIONS

AAA : anévrisme de l'aorte abdominal

AoA : aorte ascendante = aorte thoracique

AoX : aorte abdominale sous xiphoïdienne

AoR : aorte abdominale sous rénale

BA à BA : bord d'attaque à bord d'attaque

BI à BI : bord interne à bord interne

BE à BE : bord externe à bord externe

TT : tour de taille

TG : triglycérides

IMC : indice de masse corporelle

PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle systolique

Coef. Régression : coefficient de régression

DS : déviation standard

OR : odd ratio

I : INTRODUCTION

1 : Problématique : obésité et anévrisme de l'aorte

À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980. En 2014, toujours à l'échelle mondiale, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et parmi eux, plus de 600 millions étaient obèses (1). L'apparition de plus en plus précoce et l'accroissement rapide du nombre de personnes ayant un surpoids ou une obésité font de cette maladie chronique un enjeu de santé publique (2) (3). En effet, cette maladie a atteint un taux épidémique dans les pays industrialisés et ce taux ne fait qu'augmenter avec la mondialisation (4) (5) (6). La prévalence de l'obésité (indice de masse corporelle : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) chez les adultes français de 18 ans et plus est de 14,5 % et celle du surpoids ($25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) de 31,9 %. Par contre, chez les patients âgés de 65 ans et plus, la proportion de personnes présentant une obésité est de 17,9 % et celle des personnes en surpoids est de 41,2 % (2) (7). L'enjeu du dépistage et de la prise en charge de cette maladie chronique est multiple : améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie du patient, et réduire l'impact économique sur la société (l'estimation minimale économique du surpoids et de l'obésité serait de 2 % à 7 % des dépenses de santé en France) (2) (8). Le lien entre obésité et risque cardio-vasculaire est maintenant bien connu (9) (10) (11) (3) (12) (13). Ainsi, le tissu adipeux constituerait un organe avec une fonction endocrine propre (14), notamment au niveau de la graisse abdominale (15) (12) (16).

Par ailleurs, la mortalité liée aux anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) rompus est élevée (80 % des sujets décèdent avant hospitalisation ou en peropératoire) alors que la mortalité des AAA opérés chez des patients asymptomatiques est entre 5 à 7 % (17). Un dépistage unique, ciblé, de l'AAA permet de prévenir le risque de rupture et donc le risque de décès (18) (19). Les facteurs de risque de survenue des AAA identifiés sont principalement : l'âge ≥ 65 ans, le sexe masculin, le tabagisme, les antécédents familiaux d'AAA. La prévalence des AAA augmente avec l'âge. Elle est de 0,87 % dans la population âgée de plus de 60 ans et comprise entre 3,7 % et 5,9 % dans la population masculine à haut risque cardiovasculaire (18) ce qui justifie la notion de dépistage ciblé. L'AAA, de par sa gravité, représente

une part importante des dépenses de santé (20). En effet, les modélisations économiques concluent toutes à l'efficacité de la mise en place d'un programme de dépistage unique chez tous les hommes âgés de 65 ans quels que soient leurs facteurs de risque (17) (18). Si l'on fait la synthèse des critères de l'OMS et de la grille de Drummond, le dépistage des AAA est pleinement justifié et est en adéquation avec ces différents critères. (18) (21) (22) (23).

Cependant, parmi les facteurs de risque cardio-vasculaires, seul l'âge, le sexe, le tabac et l'hérédité sont clairement identifiés comme des facteurs de risque d'AAA.

2 : Définitions

L'AAA est défini comme une dilatation permanente localisée ou segmentaire avec perte du parallélisme des bords et un diamètre supérieur à 50 % par rapport au diamètre normal. Dans la plupart des études épidémiologiques, un AAA est défini comme une dilatation localisée de l'aorte abdominale d'un diamètre antéro-postérieur supérieur à 30mm. Une artériomégalie est définie comme une dilatation permanente, diffuse, sans perte du parallélisme des bords et diamètre > 50% par rapport au diamètre normal. Une ectasie est quant à elle définie comme une dilatation permanente, localisée, avec perte du parallélisme des bords et un diamètre inférieur à 50% par rapport au diamètre normal, habituellement compris entre 20 et 30 mm. (24) (25)

La valeur considérée pour définir un anévrisme de l'aorte thoracique est le diamètre rapporté à la surface corporelle, avec pour seuil considéré comme pathologique, un diamètre surfacique > 1,5 cm/m². (26)

3 : Méthode de mesure

En règle générale dans les études de dépistage, la mesure du diamètre de l'aorte abdominale retenue comme la plus fiable est la mesure du diamètre maximal antéro-postérieur externe (adventice-adventice) (27) faite en coupe transversale perpendiculairement à l'axe de l'aorte et générant une section circulaire la plus parfaite possible (28). Toutefois, il n'existe pas de recommandation claire à ce sujet (29).

4 : Type d'imagerie utilisée : l'échographie

L'échographie représente la méthode de dépistage par excellence, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100 % (24) (30) (31) et une variabilité intra et inter opérateur inférieure à 2 mm dans 70 à 86 % des cas et inférieure à 4 mm dans 94 à 99 % des cas (32). De plus cet examen est non irradiant et bien accepté par les patients.

5 : Objectif de l'étude

La combinaison d'un périmètre abdominal élevé et d'un taux de triglycérides élevé correspond à une population présentant une surcharge en graisses abdominales, donc a priori plus à risque de développer des maladies cardio-vasculaire dont l'insuffisance cardiaque (9) (10) (11) (3) (12) (13).

L'objectif principal de cette étude était de montrer que la population présentant un surpoids et plus précisément la population présentant une augmentation du périmètre abdominal avec hypertriglycéridémie était plus à risque de développer une dilatation de l'aorte abdominale ou thoracique 20 ans plus tard.

L'objectif secondaire était d'identifier quelle était, dans notre étude, la mesure la plus représentative de la dilatation aortique parmi trois méthodes de mesures différentes du diamètre aortique.

II : MATÉRIEL ET MÉTHODE

1 : Population de l'étude

La cohorte **STANISLAS** est une cohorte longitudinale familiale mono centrique composée de 1006 familles (4295 sujets) de la région de Nancy, France, recrutées entre 1993 et 1995 au Centre de médecine préventive, à Vandoeuvre lès Nancy, à l'occasion d'un examen périodique (quinquennal) de santé, sous l'égide de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

Cette cohorte a été créée avec l'objectif principal d'étudier les interactions gène-gène et gène-environnement dans le domaine des maladies cardio-vasculaires, basées sur l'étude de la variabilité interindividuelle. Les familles, composées de deux parents et au moins de deux enfants biologiques, étaient jugées saines, exempts de maladie aiguë et / ou chronique déclarée, afin d'évaluer l'effet de la génétique sur la variabilité des phénotypes intermédiaires étudiés dans des conditions physiologiques (sans l'influence, en l'absence) de la pathologie.

Critère d'inclusion: patient volontaire de la cohorte STANISLAS, âgé d'au moins 18 ans, ayant signé un consentement éclairé, assuré social.

Critère d'exclusion: volontaire incapable de comprendre le consentement éclairé, personne sous protection juridique.

A ce jour, les volontaires de la Cohorte Stanislas ont participé à quatre visites : la première, V1 entre 1993 et 1995, la deuxième, V2 entre 1998 et 2000, la troisième, V3 entre 2003 et 2005, la quatrième, V4 entre 2011 et 2014.

Notre étude a utilisé les données à V1 et à V4.

Diverses données ont été recueillies, dont le tour de taille (TT), l'indice de masse corporelle (IMC), le taux de triglycérides (TG) et la protéine C réactive (PCR), permettant d'identifier les patients présentant une surcharge en graisse abdominale entre 1994 et 1995 lors de la première visite (V1). Les patients ont été pesés en sous-vêtements sur une balance étalonnée. Le tour de taille a été mesuré pieds

écartés à largeur des épaules, à l'aide d'un mètre ruban gradué placé au niveau de l'ombilic, parallèle au sol, tendu, abdomen détendu. Le taux de TG et la PCR ont été mesurés à l'aide d'un prélèvement sanguin et exprimé respectivement en mmol/l et mg/l.

Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Est III-Nancy-France.

2 : Conception de l'étude

Suivi de cohorte d'une population définie ci-dessus étudiant l'impact du surpoids et plus spécifiquement de la graisse abdominale sur le diamètre aortique 20 ans plus tard.

Une Echographie Trans-Thoracique avec des images centrées sur l'aorte thoracique et une échographie abdominale au niveau sous-xiphoidien et sous-rénal ont été acquises durant V4 entre 2011 et 2014 par un opérateur entraîné à l'aide d'un échographe Vivid E9 (general electric ®) et avec une sonde MS5 (7.5 Mhz). Toutes les images et vidéos ont été stockées sur un serveur réseau sécurisé en tant que clips vidéo, en utilisant un numéro d'identification unique, puis analysées sur un poste de travail dédié. (EchoPAC PC, version 110.1.0, GE Healthcare).

Les mesures de diamètre aortique ont été effectuées a posteriori par trois opérateurs après validation de la reproductibilité inter et intra opérateur. Pour cela, un training set de 45 patients a été tiré au sort dans la base de données parmi les volontaires de la cohorte Stanislas. Les trois relecteurs ont effectué les mesures suivantes sur une image fixe : aorte ascendante (AoA) en coupe longitudinale ("grand axe") bord d'attaque à bord d'attaque (BA à BA), au pied du QRS et à une distance de la jonction sino tubulaire situé entre 0.5 et 2 cm ; aorte sous xiphoidienne (AoX) et sous rénale (AoR) BA à BA, bord interne à bord interne (BI à BI), bord externe à bord externe (BE à BE) en diastole (au pied du QRS) en coupe longitudinal pour l'AoX et en coupe transversale pour l'AoR. Ces mesures ont été réalisées à deux reprises afin d'évaluer la reproductibilité intra opérateur puis comparées aux mesures d'un cardiologue expérimenté en échographie afin d'évaluer la reproductibilité inter opérateur. Afin de valider les mesures effectuées, il a été considéré comme acceptable une différence moyenne inter ou

intra opérateur < 10 %. Les mesures en trois points ont ensuite été réalisées sur l'ensemble de la cohorte Stanislas lorsque les images étaient disponibles. À défaut, seules les coupes disponibles ont été utilisées.

3 : Méthodologie statistique

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS® R9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de signification bilatéral a été fixé à $p < 0,05$.

Les variables continues ont été décrites en effectif et moyenne \pm déviation standard (m +/- SD). Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été décrites en effectif et pourcentage et les groupes ont été comparés à l'aide du test du Chi-2.

Les associations entre les diamètres et les paramètres étudiés ont été analysées par régressions linéaires et logistiques univariées et multivariées en ajustant sur le sexe, l'âge, la PAS, le statut tabagique (caractéristiques à V1). Les coefficients ainsi que les écart-types ont été présentés dans le cas des régressions linéaires. Les odds ratios (OR) dans le cas des régressions logistiques ont été reportés avec les limites des intervalles de confiance (IC).

Toutes les conditions de validité des modèles ont été vérifiées : la distribution des résidus, l'hypothèse d'homoscédasticité (modèle linéaire), et l'hypothèse de log linéarité (modèle logistique). La condition de multi colinéarité a été vérifiée dans chaque modèle multivarié.

Les diamètres aortiques ont été analysés en variable continue avec un cut-off défini en fonction de la hauteur, puis ont été comparés aux autres variables : TT à V1 (cut off=94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes), IMC à V1 (cut off $IMC \geq 25$ kg/m²), (TG) à V1 (cut off 1,71 mmol/l), PCR à V1 (cut off = 0.79 mg/l pour les hommes et 0.72 mg/l pour les femmes). Nous avons ensuite constitué deux populations : diamètre aortique thoracique (AoA) $\leq 1,5$ cm/m² et diamètre aortique thoracique $> 1,5$ cm/m² ; diamètre aortique < 2 cm et diamètre aortique ≥ 2 cm pour l'aorte abdominale (AoX et AoR). Nous les avons comparées aux différentes variables (TT, IMC, TG, PCR). Quatre groupes dichotomiques

ont été formés : TT élevé et TG bas (TT+/TG-), TT et TG élevés (TT+/TG-), IMC élevé et TG bas (IMC+/TG), IMC élevé et TG élevés (IMC+/TG+). Un modèle en régression linéaire univariée et multivariée ainsi qu'un modèle en régression logistique univariée et multivariée ont été réalisés.

III : RÉSULTATS

1 : Etude de reproductibilité

Les résultats obtenus ont démontré une excellente reproductibilité inter et intra opérateur avec des différences moyennes intra et inter opérateur constamment inférieurs à 5 % en test de Bland et Altman. (Annexe A)

2 : Effectif final

Sur les 1476 patients inclus, les mesures en trois points n'ont pu être effectuées que sur 1220 patients, lorsqu'au moins une image échographique correspondante était disponible. Pour l'AoX, l'effectif différait selon la méthode de mesure car il manquait des données pour certains patients dont l'IMC, le TT, le taux de TG ou la PCR. (Tableau 1)

Tableau 1 : effectif final pour chaque sous-groupe de mesure

Niveau de mesure Méthode de mesure	Aorte thoracique	Aorte sous xiphoidienne	Aorte sous rénale
BA à BA	718	695	665
Bl à Bl	0	694	665
BE à BE	0	692	665

Notre population était en moyenne âgée de 32 ans, composée majoritairement de femmes (52,2 %). Parmi eux, 30,9 % présentait un IMC > 25 kg/ m², 17,2 % un TT augmenté, 9 % des TG élevés, 0,7 % un diabète, 21,6 % étaient fumeurs et aucun n'était hypertendu. Il s'agissait d'une cohorte supposée saine à V1. (Tableau 2)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population à V1

Paramètres	N	n / %	m ± SD / %	Médiane
Age (années)	1476		32 ± 14	38 (17 - 43)
Sexe Féminin	1476	770 / 52,2		
Statut tabagique	1050	227 / 21,6		
IMC (Kg/ m ²)	1475		23 ± 4	22 (20 - 25)
IMC (Kg/ m ²) ≥ 25	1475	456 / 30,9		
Tour de taille : TT (cm)	1420		76 ± 13	75 (67 - 85)
Tour de taille (cm) ≥ 94(H), 80(F)	1420	244 / 17,2		
PAS (mmHg)	1145		122 ± 13	121 (113 - 130)
PAD (mmHg)	1145		71 ± 11	71 (65 - 79)
Diabète	1014	7 / 0,7		
Triglycérides : TG à V1 (mmol/l)	1429		0,97 ± 0,82	0,78 (0,56 - 1,14)
TG à V1 (mmol/l) ≥ 1.71	1429	129 / 9,0		
PCR à V1 (mg/l)	1277		1,43 ± 2,59	0,61 (0,27 - 1,43)
PCR à V1 (mg/L) ≥ 0.79 (H), 0.72 (F)	1277	552 / 43,2		

N : effectif total initial pour le paramètre

n : effectif ayant une mesure ou un statut pathologique

3 : Résultats concernant l'aorte thoracique

Dans le groupe présentant un diamètre thoracique BA à BA > 1.5 cm/ m², le pourcentage de femmes est plus élevé (56,5%). En régression linéaire, on observait une diminution significative du diamètre aortique thoracique pour un TT pathologique, quel que soit le taux de TG, et ce même après ajustement sur l'âge et le sexe. Concernant la relation entre diamètre aortique et IMC/TG, une relation n'apparaissait qu'en présence de l'âge et du sexe, en analyse multivariée. (Tableau 3)

Dans la régression logistique, en analyse univariée, ni le TT/TG, ni l'IMC/TG n'influençaient la probabilité de présenter un diamètre aortique plus dilaté. Cependant en ajustant pour l'âge et le sexe, nous avons retrouvé l'effet bénéfique (contre intuitif) du TT et mis en évidence celui de l'IMC, quel que soit le TG. L'OR des catégories TT+/TG+, TT+/TG- était inférieur à 1 par rapport à la population référence TT-. De façon identique, l'OR des groupes IMC+/TG+, IMC+/TG- était inférieur à 1 par rapport à la population référence IMC-. (Annexe 1)

Tableau 3 : Régression linéaire étudiant le diamètre de l'aorte thoracique (cm/ m²) BA à BA et les variables combinées TT(cm) / TG (mmol/l) et IMC (kg/m²)

/ TG (mmol/l) :

	Univarié		Multivariée ajustée sur l'âge et le sexe	
	Coeff. Rég.	p	Coeff. Rég.	p
TT+ TG+	-0,80 ± 0,47	0,086	-1,36 ± 0,42	0,001
TT+ TG-	-0,88 ± 0,30	0,004	-1,69 ± 0,28	<0,0001
TT- TG+	-0,07 ± 0,51	0,89	-0,47 ± 0,46	0,3
IMC + TG +	-0,63 ± 0,38	0,094	-1,37 ± 0,36	0,0001
IMC + TG -	-0,32 ± 0,24	0,17	-1,06 ± 0,23	<0,0001
IMC - TG +	0,70 ± 0,83	0,4	0,31 ± 0,74	0,68

4 : Résultats concernant l'aorte abdominale sous rénale

Les associations entre AoR BA à BA avec la variable combinée TT/TG n'étaient pas significatives en analyse linéaire ou logistique univariée ($p=0,0711$) et après ajustement sur l'âge et le sexe ($p=0,89$).

Concernant l'analyse de l'AoR BI à BI, les mêmes conclusions étaient observées (données non présentées).

L'analyse du diamètre AoR mesuré en BE à BE n'était pas significative pour la variable combinée TT/TG même après ajustement pour l'âge et le sexe. En revanche, on observait une relation significative entre un diamètre aortique augmentée et un IMC élevé quel que soit le TG, et ce même après ajustement pour l'âge et le sexe pour le groupe IMC et TG pathologique (Tableau 4).

En régression logistique, la relation identifiant le TT+ associé à un TG+ comme facteur de risque en analyse univariée ne persistait pas en analyse multivariée ajustée sur l'âge et le sexe. L'association n'était pas significative pour les autres groupes TT/TG en uni et multi variée ainsi que pour l'association avec la variable combinée IMC/TG. (Annexe 2)

Tableau 4 : Régression linéaire étudiant le diamètre de l'aorte abdominale sous rénale (cm) BE à BE avec les variables combinées TT(cm) / TG (mmol/l) et

IMC(kg/m²) /TG (mmol/l) :

	UNIVARIEE		MULTIVARIEE ajustée sur l'âge et le sexe	
	coef.régression	p	coef.régression	p
TT+ TG+	0,09 ± 0,06	0,14	-0,06 ± 0,06	0,27
TT+ TG-	0,06 ± 0,04	0,076	0,02 ± 0,03	0,45
TT- TG+	0,06 ± 0,05	0,24	-0,03 ± 0,05	0,51
IMC + TG +	0,16 ± 0,05	0,001	-0,01 ± 0,04	0,75
IMC + TG -	0,15 ± 0,03	<0,0001	0,06 ± 0,02	0,005
IMC - TG +	-0,05 ± 0,07	0,45	-0,05 ± 0,06	0,43

5 : Résultats concernant l'aorte abdominale sous xiphoïdienne

En régression linéaire, l'IMC était lié de façon significative au diamètre aortique AoX quel que soit le taux de TG. Cette association persistait après ajustement pour l'âge et le sexe pour la mesure BA à BA ($p=0,0375$) et BE à BE ($p=0,0239$). (Tableau 5 et 6).

En régression logistique univariée, les OR montraient que le risque d'avoir un diamètre aortique > 2 cm était bien plus important chez les patients TT+ et TG+, BA à BA et BE à BE. Cette association ne demeurait pas significative en multivarié en tenant compte de l'âge et du sexe. (Annexe 3 et 4)

Concernant les résultats de AoX BI à BI, l'analyse était significative en régression linéaire et logistique univariée pour TT+/TG+ (respectivement $p=0,0001$ et $p < 0,0001$) et IMC+/TG+ (respectivement $p=0,0001$ et $p < 0,0001$) et IMC+/TG+ (respectivement $p<0,0001$ et $p <0,0001$) Cette association disparaissait en analyse multivariée une fois ajustée sur l'âge et le sexe.

Tableau 5 : Régression linéaire UNIVARIEE étudiant le diamètre de l'aorte sous xiphœidienne (cm) BA à BA et BE à BE avec les variables combinées TT(cm)/

TG (mmol/l) et IMC(kg/m²) /TG (mmol/l) :

ANALYSE UNIVARIEE				
AORTE SOUS XYPHOIDIENNE				
	BA à BA		BE à BE	
	coef.régression	p	coef.régression	p
TT+ TG+	0,24 ± 0,06	<0,0001	0,24 ± 0,07	0,0002
TT+ TG-	0,08 ± 0,04	0,022	0,09 ± 0,04	0,017
TT- TG+	0,09 ± 0,06	0,094	0,13 ± 0,06	0,029
IMC + TG +	0,27 ± 0,05	<0,0001	0,31 ± 0,05	<0,0001
IMC + TG -	0,16 ± 0,03	<0,0001	0,18 ± 0,03	<0,0001
IMC - TG +	-0,08 ± 0,08	0,31	-0,09 ± 0,09	0,34

Tableau 6 : Régression linéaire MULTIVARIEE étudiant le diamètre de l'aorte abdominale sous xiphôidienne (cm) BE à BE avec les variables combinées

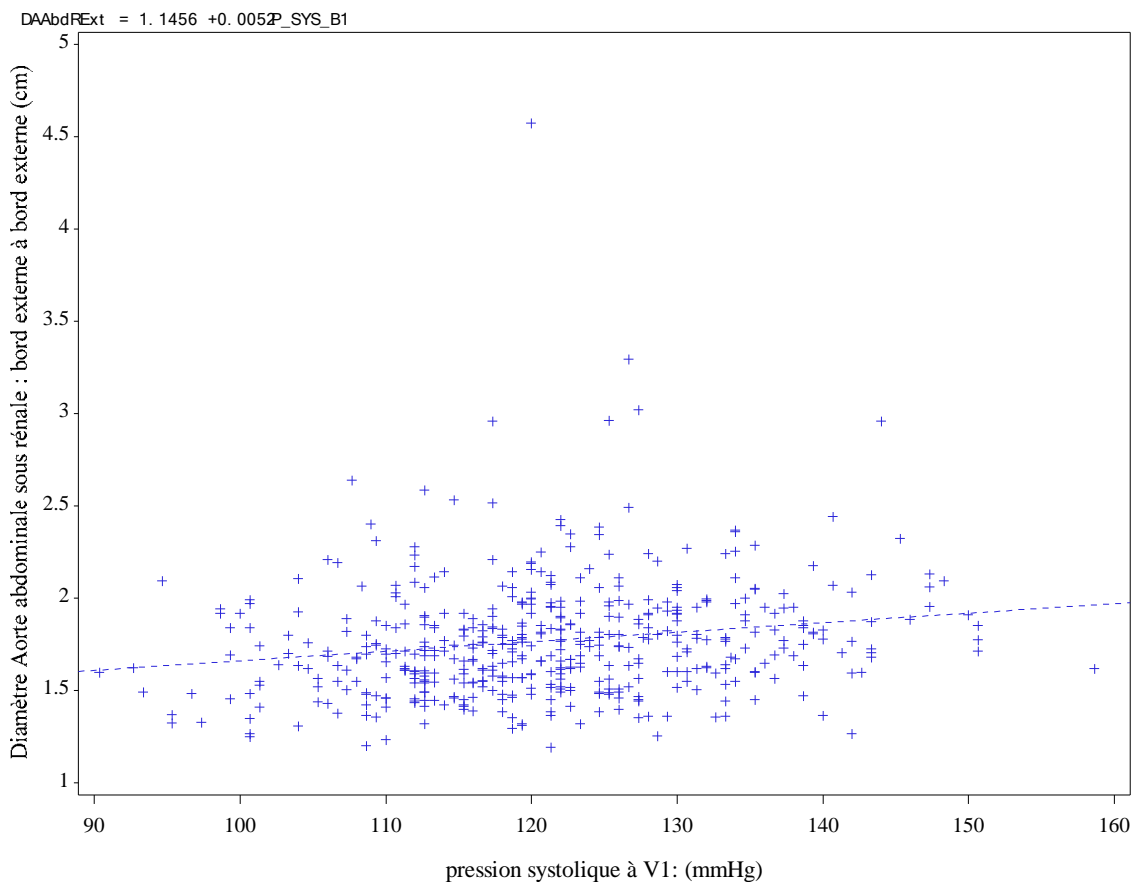
TT(cm) / TG (mmol/l) et IMC(kg/m²) /TG (mmol/l) :

ANALYSE MULTIVARIEE ajustée sur l'âge et le sexe				
AORTE SOUS XYPHOIDIENNE				
	BA à BA		BE à BE	
	coef.régression	p	coef.régression	p
TT+ TG+	0,09 ± 0,05	0,11	0,08 ± 0,06	0,18
TT+ TG-	0,01 ± 0,03	0,77	0,01 ± 0,04	0,76
TT- TG+	-0,01 ± 0,05	0,83	0,02 ± 0,05	0,7
IMC + TG +	0,09 ± 0,04	0,031	0,12 ± 0,05	0,013
IMC + TG -	0,05 ± 0,03	0,037	0,06 ± 0,03	0,044
IMC - TG +	-0,07 ± 0,08	0,35	-0,07 ± 0,08	0,37

6 : association avec la PAS

Dans notre étude, la PAS était corrélée au diamètre de l'AoX et de l'AoR. Nous avons alors étudié l'association du diamètre aortique AoX et AoR avec la PAS. (Figure 1)

Figure 1 : Régression linéaire étudiant la PAS (mmHg) et le diamètre aortique (cm) AoR BE à BE



Pour l'AoX BE à BE, en régression linéaire, concernant l'effet de la pression systolique considérée en continu ou en variable qualitative avec un seuil à 120, on observait une significativité uniquement en univariée ($p < 0,0001$). En régression logistique, en univariée, la PAS influençait la probabilité d'avoir un diamètre plus dilaté. Cependant l'OR était proche de 1 pour l'association avec la pression systolique (OR=1,02, IC [1,01-1,04]). Après ajustement sur le sexe, l'âge et le statut tabagique, nous n'avons pas observé d'association entre le diamètre de l'AoX et les variables explicatives (OR=1,00, IC [0,99-1,02]).

Pour l'AoR BE à BE, en régression linéaire, les associations entre le diamètre de l'AoR BE à BE (en continu) et les variables PAS (continue), PAS (binaire) étaient significatives en univariée seulement. En régression logistique, l'association avec la PAS (continue) était significative uniquement en univariée mais avec un OR proche de 1 (OR=1,02, IC [1,00-1,05]).

7 : Quelle mesure du diamètre de l'aorte abdominale ?

Notre étude montre que les relations linéaires significatives persistantes en multivarié concernent le diamètre aortique abdominale BE à BE.

IV : DISCUSSION

1 : La cohorte Stanislas : une cohorte saine

L'originalité et l'intérêt de notre étude réside sur le suivi sur 20 ans d'une cohorte saine. Cette spécificité nous a permis d'apprécier si le surpoids était corrélé au diamètre aortique 20 ans plus tard quelques soient les évènements intercurrents. L'analyse en multivarié a été effectuée en ajustant pour l'âge et le sexe. L'étude étant effectuée en population saine, aucune association mis à part ces facteurs confondants n'a été retrouvé significative pour d'autres facteurs confondants éventuels tels que le tabagisme ou le diabète mis à part la PAS. L'association entre le diamètre aortique abdominal et la PAS était non significatif. Concernant la PCR, l'association aux différents diamètres aortiques n'était pas significative.

Concernant l'IMC, notre population d'étude était représentative de la population générale française puisque 30,9 % des personnes de notre échantillon étaient en surpoids alors que 31,9 % de la population française est en surpoids. Ainsi, les résultats obtenus concernant l'association entre l'IMC et le diamètre aortique sont applicable à la population générale, rencontrée en médecine générale.

2 : Facteurs confondants : âge et sexe

Les facteurs confondants, l'âge et le sexe (femme souvent non incluse dans le dépistage (33)), ont été pris en compte dans les analyses multivariées. Les femmes ont été incluses dans notre étude comme ce qui peut être suggéré dans la littérature (34). La prévalence des AAA chez la femme par rapport à l'homme est extrêmement faible : ratio d'1 femme pour 13 Hommes (18). Toutefois, le risque de rupture des AAA est 3 fois plus important chez la femme que chez l'homme et la rupture survient pour une taille moindre que chez l'homme. De plus, la croissance des AAA est plus rapide chez la femme que chez l'homme pour les AAA >40 mm. Le risque opératoire est plus important que chez l'homme (RR : 1,5). Ces constatations sont d'autant plus inquiétantes que le tabagisme féminin se rapproche d'année en année de celui de l'homme. (33).

Pour l'AoA, l'effet bénéfique contre-intuitif observé pour le TT/TG en régression linéaire et logistique de l'IMC/TG en régression logistique peut être expliqué par le mécanisme de formation de l'anévrisme de l'aorte thoracique qui diffère pour l'AoA et l'aorte abdominale. L'anévrisme de l'aorte thoracique est sous la dépendance de phénomènes mécaniques alors que l'anévrisme de l'aorte abdominale est sous la dépendance de mécanismes métaboliques. Le mécanisme n'étant pas le même, ces résultats bien que non expliqués ne sont pas surprenants. De plus, la forte proportion de patients dans les catégories ayant un niveau de TG bas, un faible TT et un IMC non pathologique (population saine à V1) participait à cet effet protecteur du TT, de l'IMC et des TG. En effet l'OR se définissant comme le rapport de la cote d'avoir un diamètre aortique augmenté chez les groupes TT+ ou IMC+ sur celle de cet évènement chez les groupes TT- et IMC-, l'effet contre-intuitif se comprend aisément. Les patients étaient en majorité des femmes et étaient plus âgées dans les groupes avec un diamètre aortiques au-dessus des cut-offs. Nous avons pris en compte les relations retrouvées chez les plus de 30 ans pour lesquels le nombre de patients était suffisamment important pour permettre des comparaisons significatives.

Concernant l'AoR BE à BE, le fait que le groupe IMC+/TG- apparaisse significatif en régression linéaire multivariée et non la catégorie IMC+/TG+ est sûrement lié au faible effectif dans cette dernière catégorie.

3 : Objectif principal

Concernant l'objectif principal, nous avons cherché à identifier si la graisse abdominale favorisait plus particulièrement une dilatation aortique. Son rôle endocrinien et notamment pro-inflammatoire (14) (26) pouvait suggérer cet effet. Nous avons démontré qu'un surpoids était lié à une augmentation du diamètre de l'aorte abdominale 20 ans plus tard quel que soit l'évolution du poids des patients et quel que soit leur taux de TG. La relation entre l'IMC et le diamètre aortique est diminuée en présence de l'âge et le sexe mais reste statistiquement significative. La répartition androgénique de ce surpoids ne semble pas avoir de l'importance. Cette observation va dans le sens de l'étude de Cronin O. qui ne retrouvait pas d'imputabilité de la graisse abdominale sur l'apparition d'évènements cardiovasculaires majeurs chez des patients artéritiques connus (35). De plus, nos résultats concordent avec l'étude de Cronin et al. retrouvant un lien entre AAA et IMC augmenté mais diffère de celle-ci car elle retrouvait également un lien entre AAA et TT (36). Il serait intéressant de considérer d'autres cut-offs comme la médiane pour le TT pour augmenter la puissance statistique et voir si l'absence de relation entre TT et diamètre aortique persiste.

Concernant les régressions logistiques, une puissance statistique plus élevée serait nécessaire pour étudier le TT, l'IMC et les TG en tant que des facteurs de risque.

4 : Recueil de données et méthodologie

Les données concernant notre population ont été recueillies à V1 dans un centre de médecine préventive. De ce fait, certaines données d'auto déclaration ou mesurées étaient manquantes et ont réduit la puissance statistique de notre étude. Par exemple, sur 1476 composant la cohorte STANISLAS, seuls 1145 patients ont bénéficié d'une mesure de la PAS et la PAD car le but premier de ces

consultations n'était pas la recherche (Tableau 2). Par la suite, les visites de suivi ont été menées au centre d'investigation clinique plurithématique Pierre Drouin lors de consultations spécifiquement dédiées à la recherche.

Sur les 1220 patients inclus, la puissance statistique a été diminuée pour chaque niveau de mesure de l'aorte (AoA, AoX, AoR) car les mesures n'ont pu être obtenues que si l'image échographique était disponible. De ce fait, par exemple, seul 718 patients avaient une image échographique permettant la mesure AoA. (Tableau 1)

Les valeurs seuil du TT ont été définies à 80 cm pour les femmes et 94 cm pour les hommes (recommandations OMS) (1). Ce seuil conforme aux nouvelles recommandations, est d'autant plus intéressant pour notre population étudiée considérée comme saine et nous permet une puissance statistique meilleure avec un recrutement des patients TT+ plus important.

Les mesures des diamètres aortiques ont été effectuées de manière reproductible par des opérateurs certifiés (37) (19) (28) (27) (38). Il est intéressant de préciser que la corrélation des images échographiques à l'ECG permet une meilleure reproductibilité des mesures (38). Les définitions considérées pour l'AAA, ectasie, artériomégalie est certes pratique mais ne tient pas compte des aortes constitutionnellement de petit ou de gros calibre pour lesquelles un anévrisme serait mieux défini en valeur relative par un ratio $> 1,5$, par référence au diamètre de l'aorte sus-jacente normale (24) (25). Par ailleurs, notre étude suggère que la méthode de mesure la plus pertinente à utiliser pour l'aorte abdominale est la mesure bord externe à bord externe ce qui va dans le sens des études traitant de cette question. Concernant l'AoA, les mesures ont été uniquement réalisées BA à BA selon les recommandations. (37) (19) (28) (27) (38)

L'interprétation des résultats de l'AoX doit être prudente. En effet, sa mesure a été réalisée en coupe longitudinale alors qu'il est recommandé de la mesurer en coupe transversale, comme pour l'AoR (28) (27).

Pour finir, la méthodologie statistique a réuni tous les critères de validité.

5 : Perspective d'amélioration du dépistage ciblé

L'excellente reproductibilité inter et intra opérateur de notre training set de 45 patients par des opérateurs débutants leur formation en échographie (annexe A) suggère la possibilité d'un dépistage ciblé plus accessible à la population générale représentée par la patientèle d'un médecin généraliste. Un dépistage à l'aide d'une échographie réalisée avec un appareil portatif pourrait compléter l'examen clinique du médecin traitant suspectant un AAA. L'étude de Colli A. a d'ailleurs montré qu'il existait un intérêt et une sensibilité à ce type de dépistage ciblé, unique, par le médecin traitant après un questionnaire médical (39). Il serait donc intéressant de continuer à affiner les critères du dépistage ciblé. Une méta-analyse étudiant la prévalence mondiale de l'AAA réalisée en 2013 montrait d'ailleurs qu'il s'agissait d'une pathologie relativement fréquente dans la population générale ce qui justifie l'intérêt d'une démocratisation du dépistage ciblé en médecine générale. (40) (39)

V : CONCLUSION

Un surpoids, de répartition androïde ou non doit faire rechercher une augmentation du diamètre de l'aorte abdominale 20 ans après quel que soit l'évolution du statut pondérale. La mesure à considérer pour estimer le diamètre de l'aorte sous-rénale est une mesure transversale bord externe à bord externe. Le tour de taille quel que soit le TG est corrélé au diamètre de l'aorte thoracique. Une relation linéaire lie ces facteurs au diamètre aortique sans qu'il soit possible de les identifier comme des facteurs favorisants.

Annexe 1 : Régression logistique univariée et multivariée (ajustée sur l'âge et le sexe), étudiant le diamètre de l'aorte thoracique (cm/ m²), BA à BA et TT(cm)/ TG (mmol/l) et IMC(kg/m²) /TG (mmol/l)

	Univariée		Multivariée	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	p
TT+ TG+	0,60 (0,28-1,30)	0,2	0,31 (0,13-0,73)	0,007
TT+ TG-	0,74 (0,44-1,24)	0,26	0,31 (0,17-0,56)	0,0001
TT- TG+	1,40 (0,51-3,80)	0,51	0,88 (0,30-2,56)	0,82
IMC + TG +	0,73 (0,39-1,39)	0,34	0,30 (0,14-0,64)	0,002
IMC + TG -	0,83 (0,55-1,25)	0,37	0,35 (0,20-0,59)	0,0001

NB : effectif trop faible pour le groupe IMC-/TG+

Annexe 2 : Régression logistique univariée et multivariée (ajustée sur l'âge et le sexe), étudiant le diamètre aortique AoR (mm), BE à BE et TT(cm)/ TG (mmol/l) et IMC(kg/m²) /TG (mmol/l)

	Univariée		Multivariée	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	P
TT+ TG+	1,72 (0,55-5,38)	0,35	0,60 (0,19-1,96)	0,4
TT+ TG-	1,51 (0,76-2,97)	0,24	1,05 (0,51-2,19)	0,89
TT- TG+	3,55 (1,56-8,05)	0,002	1,77 (0,72-4,34)	0,21
IMC + TG +	5,33 (2,51-11,3)	<0,0001	1,60 (0,70-3,63)	0,26
IMC + TG -	2,76 (1,71-4,47)	<0,0001	1,35 (0,79-2,32)	0,27

NB : effectif trop faible pour le groupe IMC-/TG+

Annexe 3 : Régression logistique univariée et multivariée (ajustée sur l'âge et le sexe), étudiant le diamètre aortique AoX (cm) BE à BE et TT(cm)/ TG (mmol/l) et IMC(kg/m²) /TG (mmol/l)

	Univariée		Multivariée	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
TT+ TG+	2,14 (0,93-4,96)	0,074	0,86 (0,35-2,07)	0,73
TT+ TG-	1,75 (1,05-2,91)	0,032	1,12 (0,65-1,95)	0,68
TT- TG+	1,83 (0,84-3,97)	0,13	0,95 (0,40-2,24)	0,9
IMC + TG +	4,19 (2,15-8,18)	<0,0001	1,39 (0,67-2,86)	0,37
IMC + TG -	2,62 (1,80-3,80)	<0,0001	1,32 (0,86-2,01)	0,2

NB : effectif trop faible pour le groupe IMC-/TG+

Annexe 4 : Régression logistique univariée et multivariée (ajustée sur l'âge et le sexe), étudiant le diamètre aortique AoX (cm) BA à BA et TT(cm)/ TG (mmol/l) et IMC(kg/m²) /TG (mmol/l)

	Univariée		Multivariée	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
TT+ TG+	5,19 (2,22-12,1)	0,0001	2,25 (0,93-5,48)	0,07
TT+ TG-	1,44 (0,79-2,63)	0,24	0,86 (0,46-1,63)	0,65
TT- TG+	2,38 (1,04-5,47)	0,041	1,25 (0,51-3,09)	0,62
IMC + TG +	5,96 (3,05-11,6)	<0,0001	1,90 (0,92-3,92)	0,08
IMC + TG -	2,06 (1,32-3,20)	0,001	0,91 (0,56-1,49)	0,72

NB : effectif trop faible pour le groupe IMC-/TG+

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. [cité 4 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>
2. Obesite_adulte_argumentaire - 2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf [Internet]. [cité 11 août 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf
3. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* oct 2006;119(10):812-9.
4. Kosmala W, Jedrzejuk D, Derzhko R. Left Ventricular Function Impairment in Patients With Normal-Weight Obesity Contribution of Abdominal Fat Deposition, Profibrotic State, Reduced Insulin Sensitivity, and Proinflammatory Activation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 5 janv 2012;5(3):349-56.
5. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* janv 2006;27(1):96-106.
6. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960-62 Through 2007-2008 - obesity_adult_07_08.pdf [Internet]. [cité 11 août 2015]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_07_08/obesity_adult_07_08.pdf
7. x - obepi-2009.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.arp-probs.fr/wp-content/uploads/2012/09/obepi-2009.pdf>
8. Wilkins JT, Ning H, Berry J. Lifetime Risk and Years Lived Free of Total Cardiovascular Disease. *JAMA.* 7 nov 2012;308(17):1795-801.
9. Tang Z-H, Zeng F, Li Z. The association and predictive value analysis of metabolic syndrome on diastolic heart failure in patients at high risk for coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr.* 24 juin 2013;5:30.
10. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 1 janv 2003;289(1):76-9.
11. Koller MT, Leening MJG, Wolbers M. Development and validation of a coronary risk prediction model for older U.S. and European persons in the Cardiovascular Health Study and the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 18 sept 2012;157(6):389-97.
12. Fuentes L de las, Brown AL, Mathews SJ. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J.* 1 mars 2007;28(5):553-9.
13. Chau K, Girerd N, Rossignol P, Lamiral Z, Bozec E, Merckle L, et al. Metabolic and inflammatory features associated with long-term risk for developing diastolic dysfunction in initially healthy population. 2015, en cours de soumission.

14. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* févr 2006;83(2):461S-465S.
15. Després J-P, Lemieux I. 12_Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 14 déc 2006;444(7121):881-887.
16. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2 déc 2008;29(24):2959-2971.
17. Lindholt JS. 6_Abdominal aortic aneurysms. *Dan Med Bull.* déc 2010;57(12):B4219.
18. HAS. 2_recommandation en santé publique, pertinence de la mise en place d'un programme de dépistage des névrismes de l'aorte abdominale (AAA) en France. 2012.
19. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. 3_Ultrasonography Screening for Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 4 mars 2014;160(5):321-329.
20. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. 4_Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* mai 2005;41(5):741-751.
21. service évaluation technologique, service évaluation économique. 3_ANAES guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage? 2004.
22. WHO_PHP_34_fre.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2015]. Disponible sur: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34_fre.pdf
23. 7 Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica;1998.
24. F.BECKER, J.M.BAUD. 1_recommandation, dépistage des anévrismes de l'aorte abdominale et surveillance des petits anévrismes de l'aorte abdominale : argumentaire et recommandations de la société française de médecine vasculaire. 2006;31(5):260-276.
25. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD. 1_Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* mars 1991;13(3):452-458.
26. Members WG, Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 4 juin 2010;121(13):e266-369.
27. Thapar A, Cheal D, Hopkins T, Ward S, Shalhoub J, Shaloub J, et al. 7_Internal or external wall diameter for abdominal aortic aneurysm screening? *Ann R Coll Surg Engl.* sept 2010;92(6):503-505.
28. Lindholt JS, Vammen S, Juul S. 4_Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* oct 2000;20(4):369-373.

29. Long A, Rouet L, Lindholt JS. 8_Measuring the maximum diameter of native abdominal aortic aneurysms: review and critical analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. mai 2012;43(5):515-24.
30. Longo C, Upchurch GR. 5_Abdominal aortic aneurysm screening: recommendations and controversies. *Vasc Endovascular Surg*. juin 2005;39(3):213-9.
31. Longo C, Upchurch GR. 5_Abdominal Aortic Aneurysm Screening: Recommendations and Controversies. *Vasc Endovascular Surg*. 5 janv 2005;39(3):213-9.
32. Singh K, Bønaa KH, Solberg S, Sørli DG, Bjørk L. 6_Intra- and interobserver variability in ultrasound measurements of abdominal aortic diameter. The Tromsø study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. juin 1998;15(6):497-504.
33. Dépistage échographique de l'anévrisme de l'aorte abdominale – les enseignements de Vésale 2013 [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1001343/depistage-echographique-de-l-anevrisme-de-l-aorte->
34. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. 1Editor's Choice: Five-year Outcomes in Men Screened for Abdominal Aortic Aneurysm at 65 Years of Age: A Population-based Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1 janv 2014;47(1):37-44.
35. Cronin O, Bradshaw B, Iyer V, Cunningham M, Buttner P, Walker PJ, et al. The association of visceral adiposity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *PloS One*. 2013;8(12):e82350.
36. Cronin O, Walker PJ, Golledge J. The association of obesity with abdominal aortic aneurysm presence and growth. *Atherosclerosis*. févr 2013;226(2):321-7.
37. 2,2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adultThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 nov 2014;35(41):2873-926.
38. Bredahl K, Eldrup N, Meyer C. 9_Reproducibility of ECG-gated ultrasound diameter assessment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. mars 2013;45(3):235-40.
39. Colli A, Prati D, Fraquelli M, Segato S, Vescovi PP, Colombo F, et al. The use of a pocket-sized ultrasound device improves physical examination: results of an in- and outpatient cohort study. *PloS One*. 2015;10(3):e0122181.
40. Li X, Zhao G, Zhang J, Duan Z, Xin S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population--a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(12):e81260.

Aorte ascendante bord d'attaque à bord d'attaque

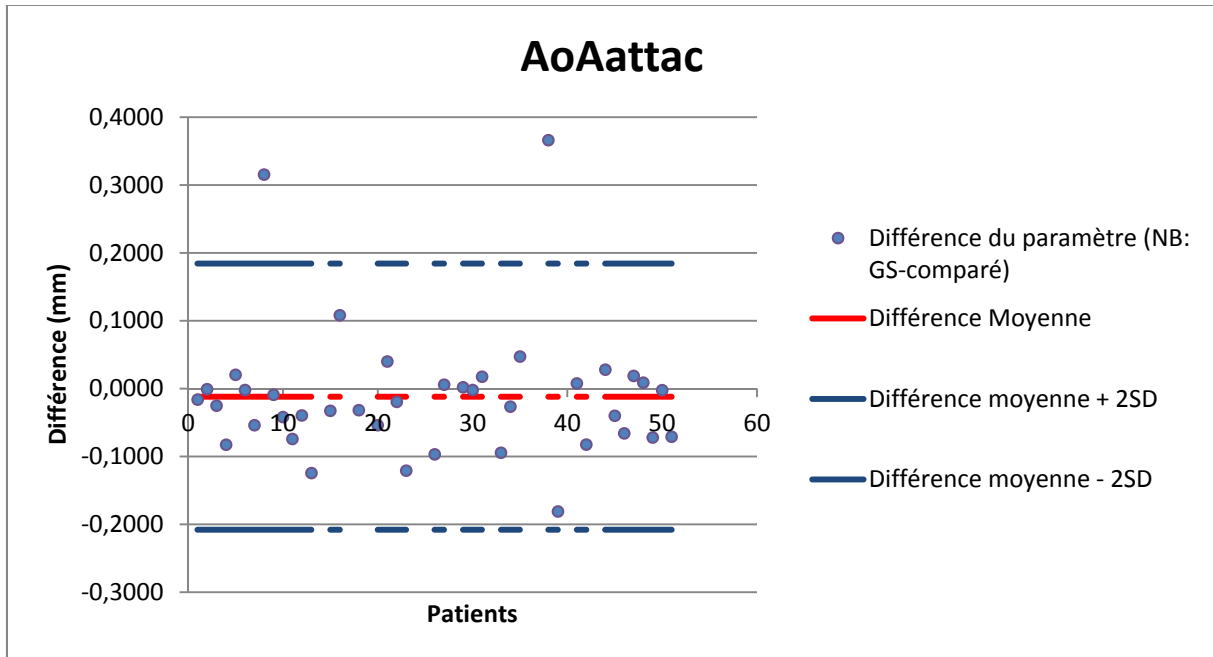
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	3,1916	-0,0119 \pm 0,4661	0,37	0,9322
Katia	3,1916	-0,0252 \pm 0,4661	-0,79	0,9322

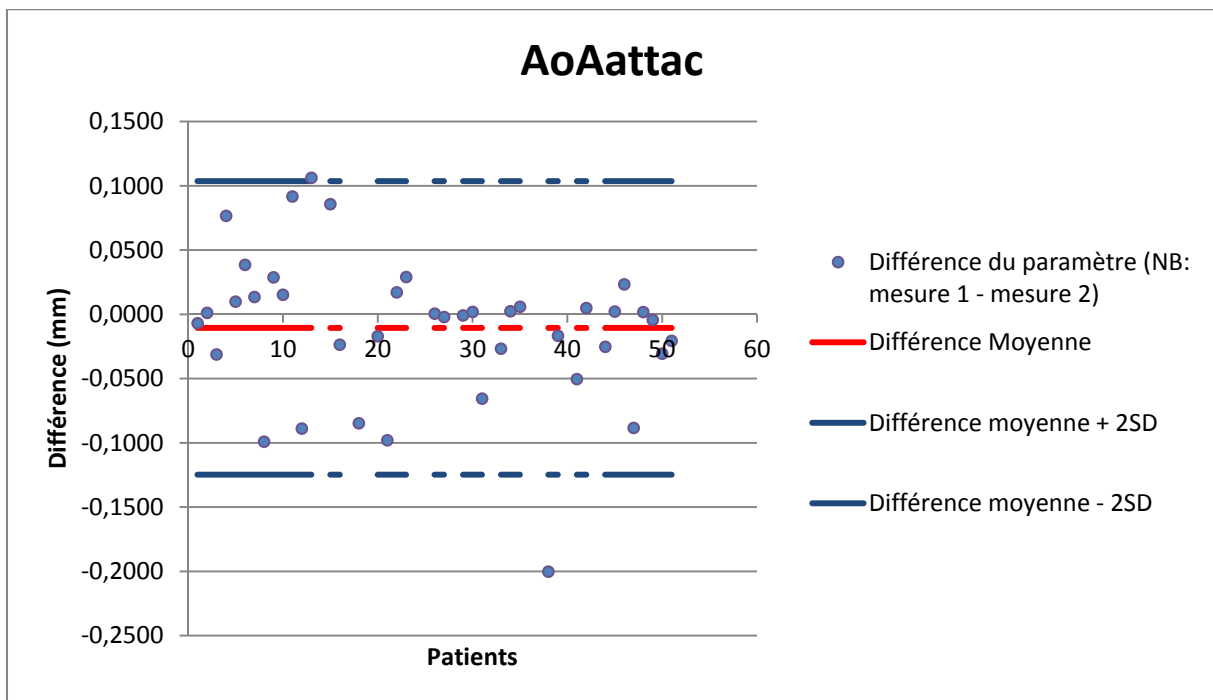
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	3,2035	-0,0106 \pm 0,4433	0,33	0,8866
Katia	3,2167	-0,0062 \pm 0,4510	-0,19	0,902

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur (opérateur Marina)



Aorte abdominale sous xiphoidienne bord d'attaque à bord d'attaque

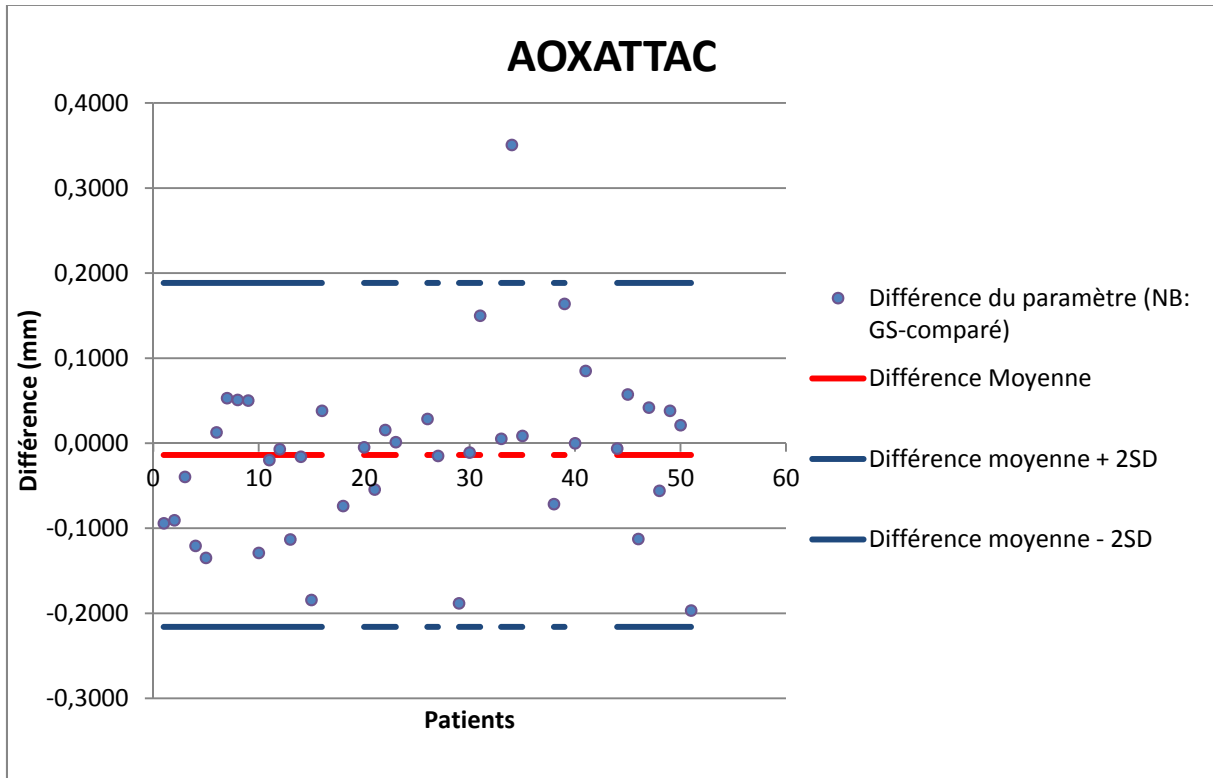
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision [2 SD]
Marina	1,8480	-0,0139 \pm 0,3397	-0,7497	0,6794
Katia	1,8480	0,0102 \pm 0,3397	-0,5521	0,6794

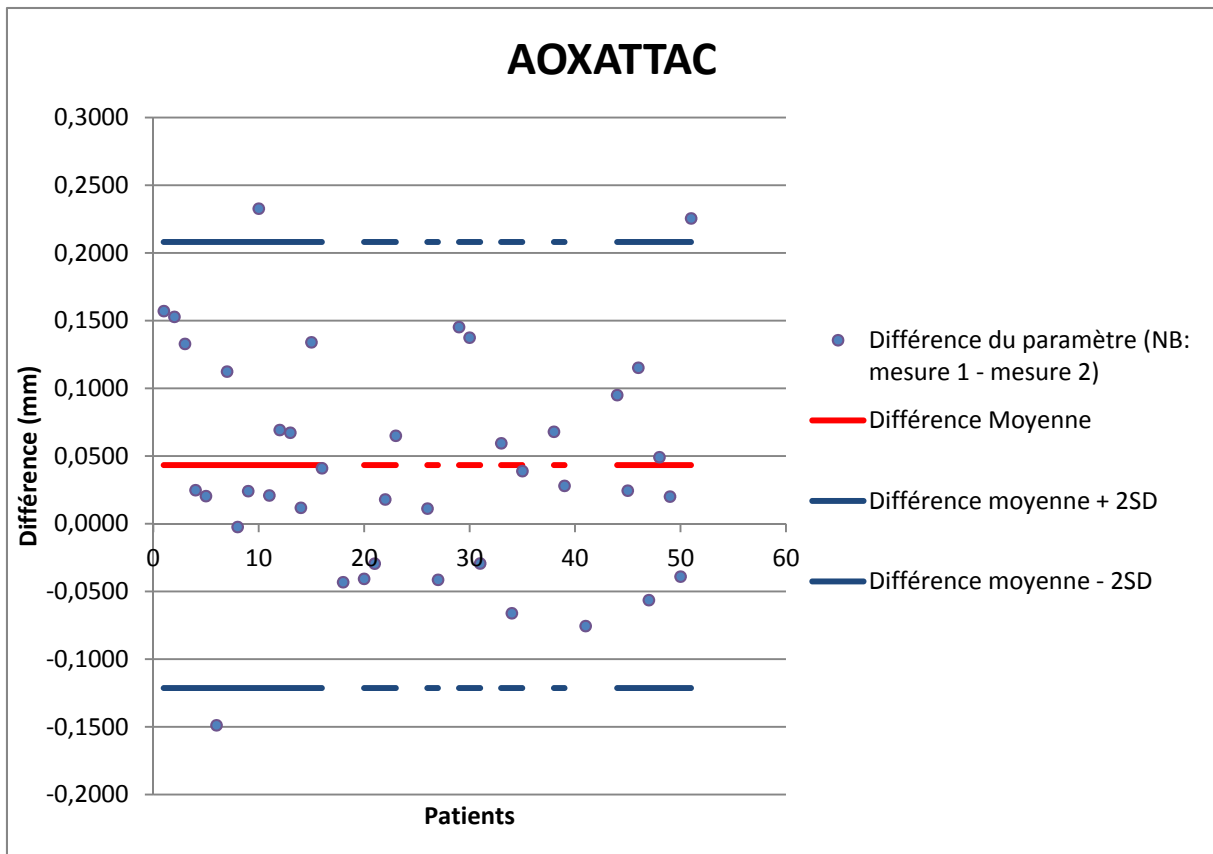
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision [2 SD]
Marina	1,8622	0,0433 \pm 0,3421	2,3257	0,6842
Katia	1,8378	-0,0158 \pm 0,3615	-0,8591	0,723

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur : (opérateur Marina)



Aorte abdominale sous xiphoidienne bord interne/interne

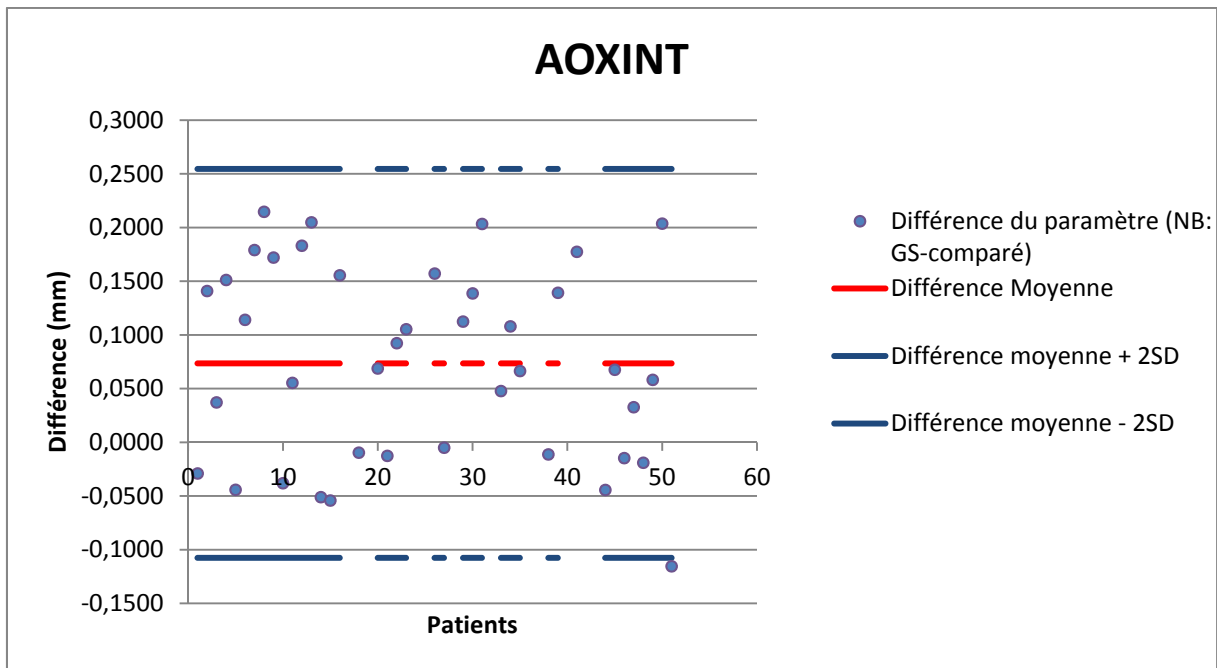
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	1,6958	0,0735+/- 0,3146	4,3318	0,6292
Katia	1,6958	0,0081+/- 0,3146	-0,0776	0,6292

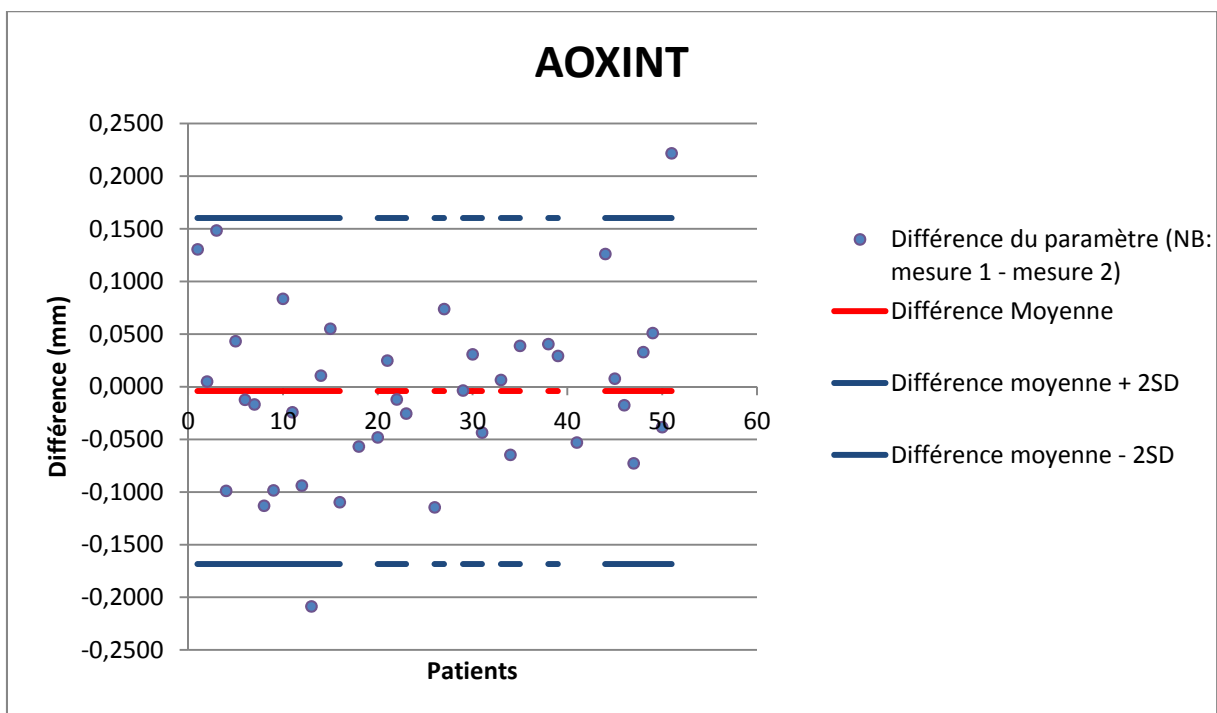
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	1,6224	-0,0042+/- 0,3197	-0,2586	0,6394
Katia	1,6877	0,0056+/- 0,3058	0,3333	0,6116

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur (opérateur Marina)



Aorte abdominale sous xiphoidienne bord externe/externe

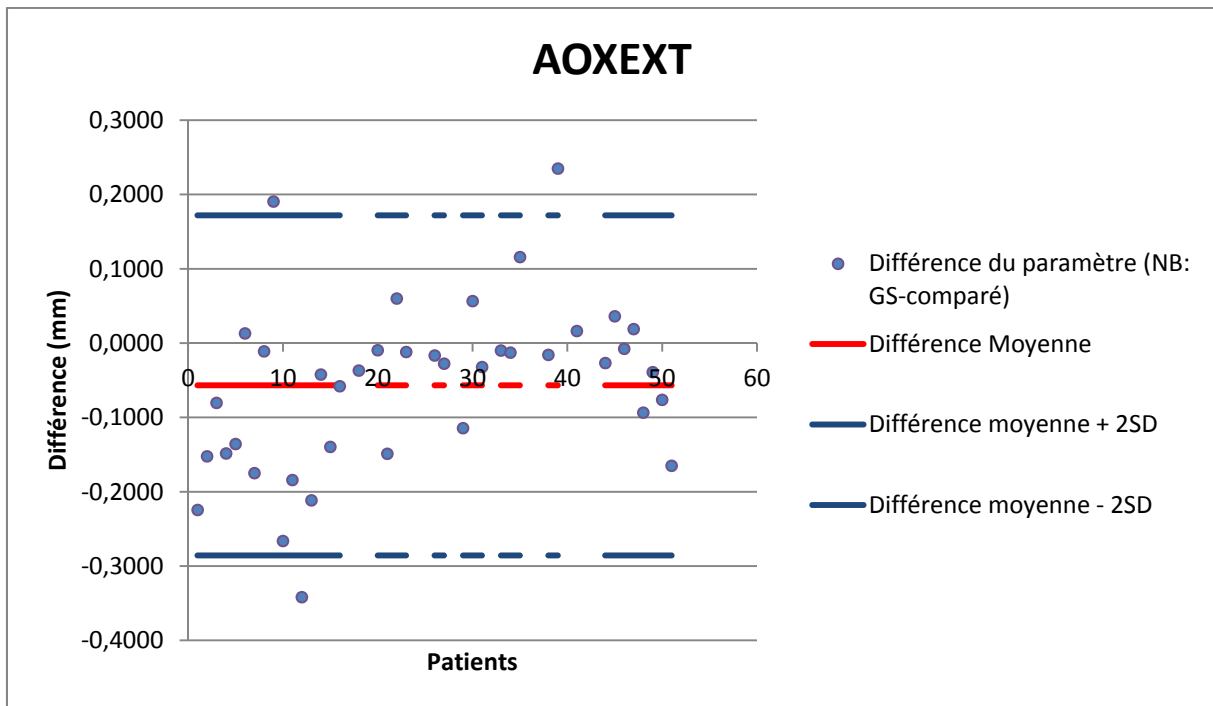
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision [2 SD]
Marina	2,0370	-0,0569 \pm 0,3641	-2,7931	0,7282
Katia	2,0370	0,0063 \pm 0,3641	0,3109	0,7282

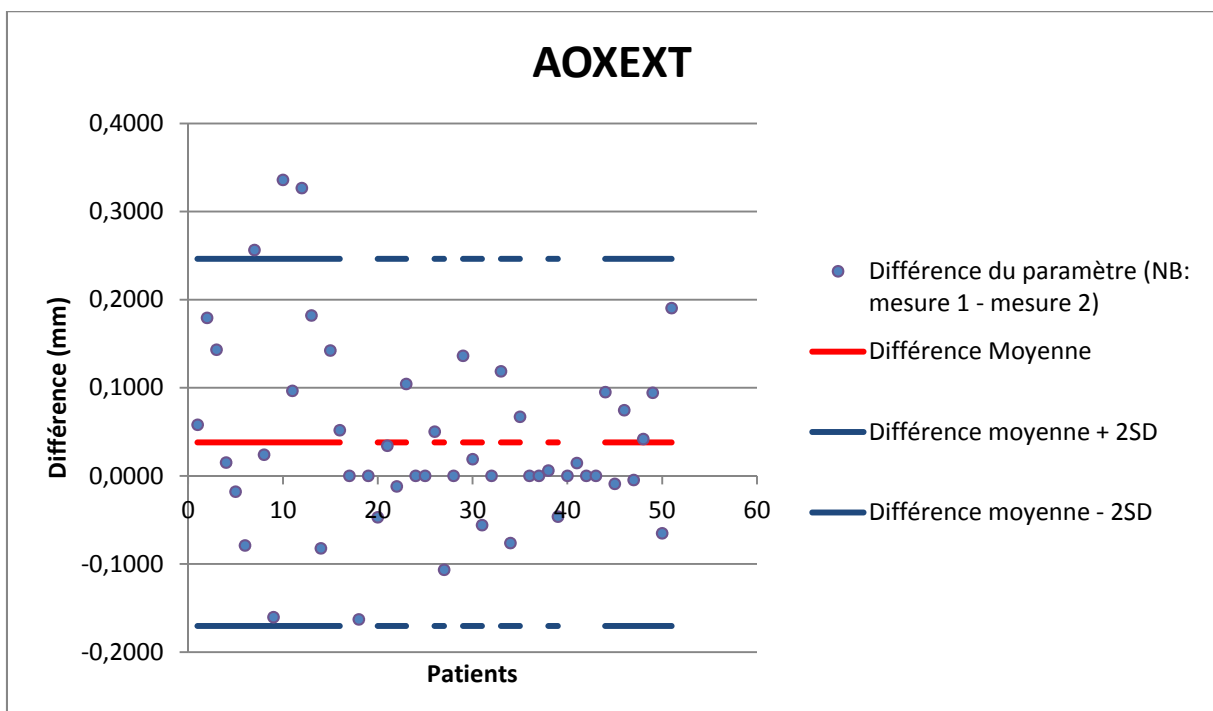
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision [2 SD]
Marina	2,0939	0,0379 \pm 0,3729	1,8103	0,7458
Katia	2,0307	-0,0075 \pm 0,3763	-0,3707	0,7506

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur (opérateur Marina)



Aorte abdominale sous rénale bord d'attaque/bord d'attaque

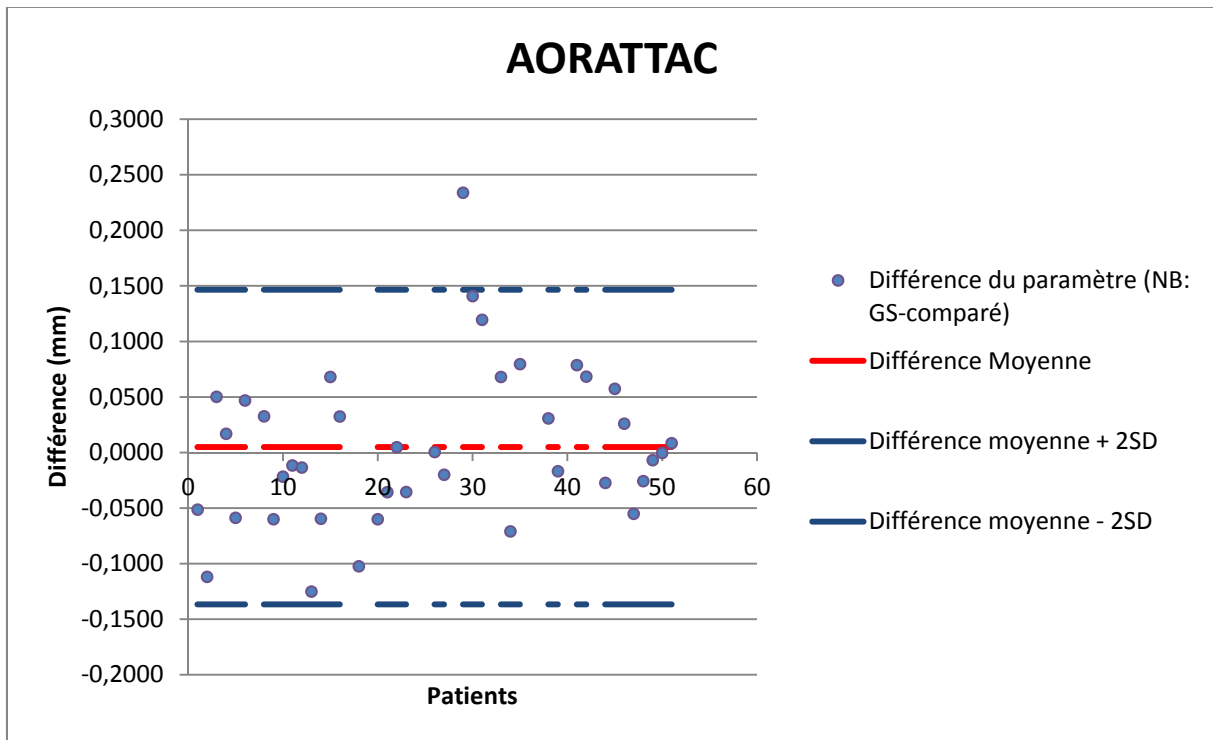
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision [\pm SD]
Marina	1,6891	0,0048 \pm 0,2252	0,2850	0,4504
Katia	1,6891	0,0011 \pm 0,2252	0,0655	0,4504

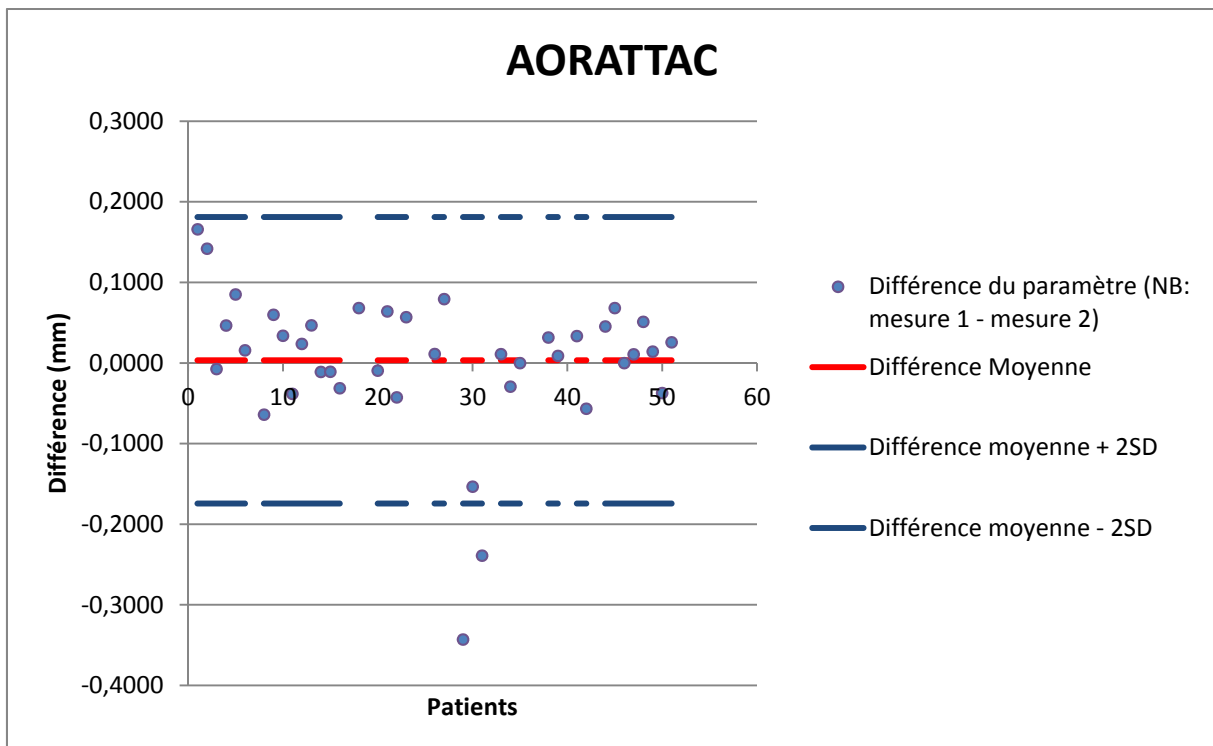
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm 2SD (μm)	Différence en % de référence	Précision [\pm SD]
Marina	1,6843	0,0033 \pm 0,2304	0,1934	0,4608
Katia	1,6880	-0,0025 \pm 0,2243	-0,1452	0,4486

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur (opérateur Marina)



Aorte abdominale sous rénale bord interne/interne

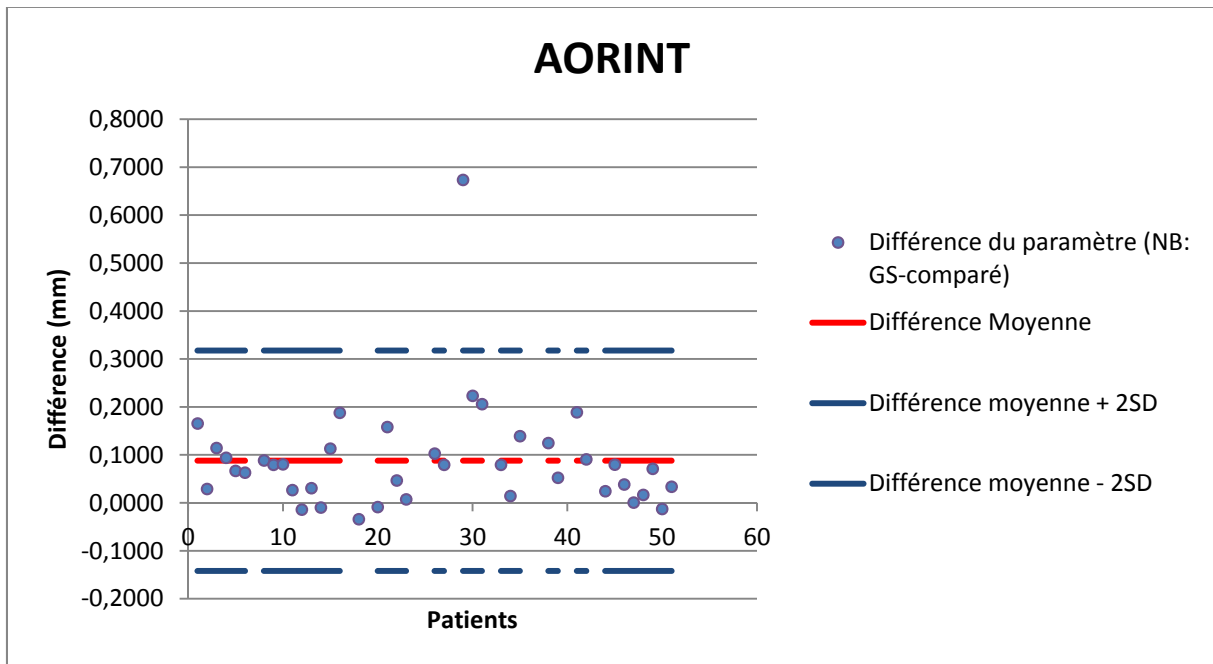
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μ m)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	1,5819	0,0876 \pm 0,2131	5,5400	0,4262
Katia	1,5819	0,0100 \pm 0,2131	0,6308	0,4262

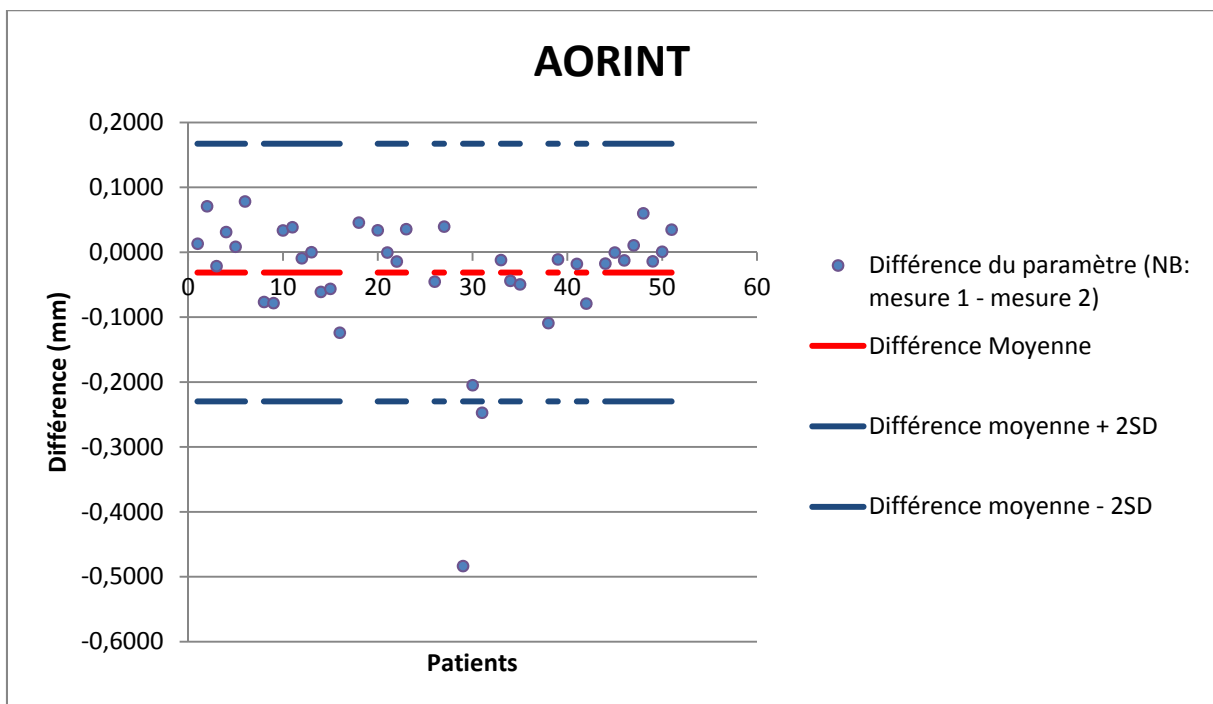
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μ m)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	1,4943	-0,0314 \pm 0,2048	-2,0982	0,4096
Katia	1,5720	-0,0027 \pm 0,2219	-0,1736	0,4438

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur (opérateur Marina)



Aorte abdominale sous rénale bord externe/externe

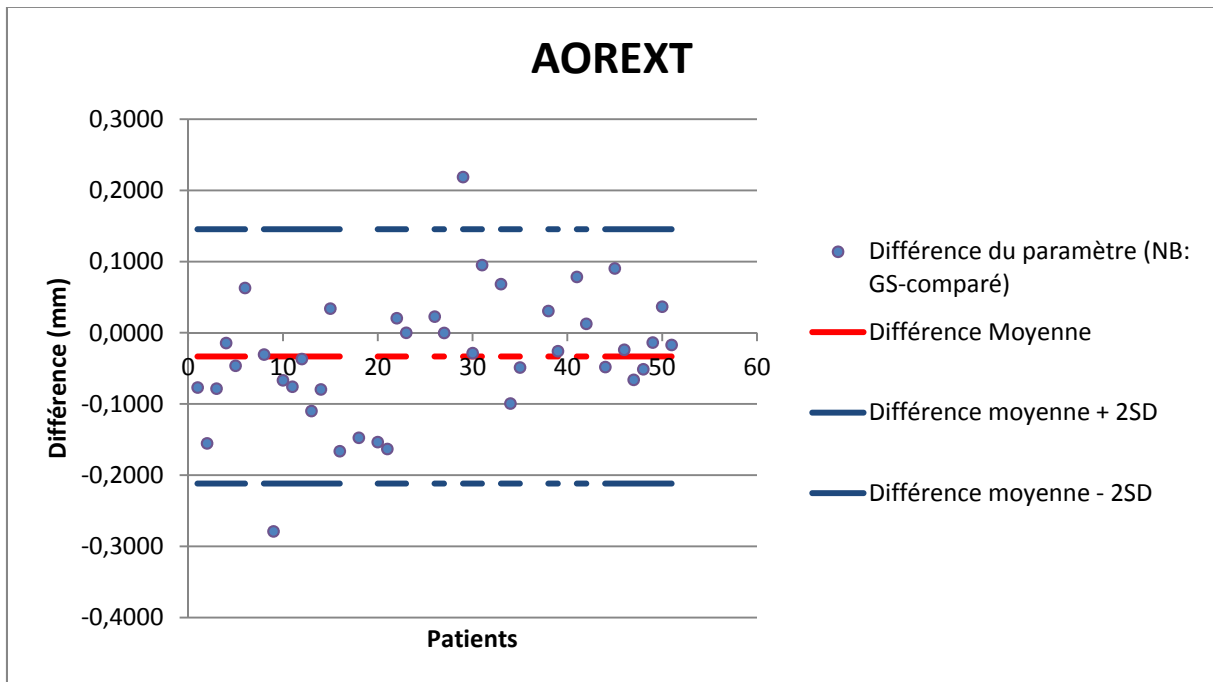
Reproductibilité inter-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	1,8313	0,0333 \pm 0,2553	-1,8196	0,5106
Katia	1,8313	0,0043 \pm 0,2553	0,2365	0,5106

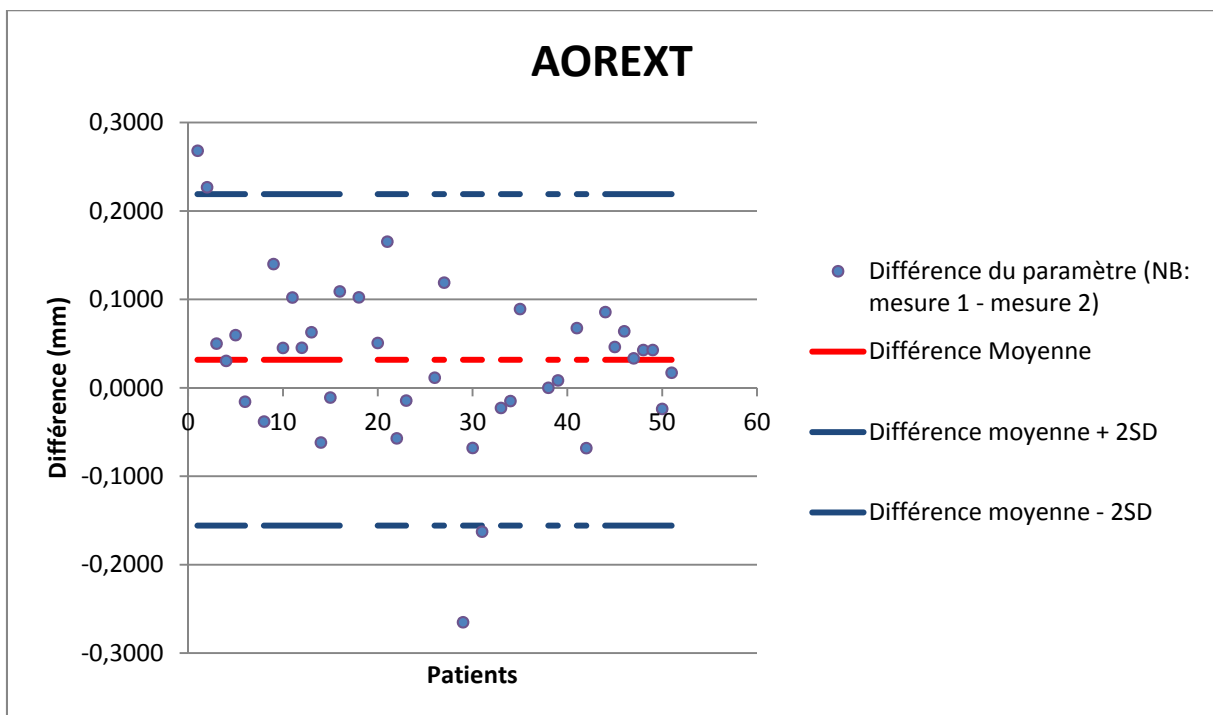
Reproductibilité intra-observateur

Opérateur	Valeur de référence	Différence moyenne \pm SD (μm)	Différence en % de référence	Précision (2 SD)
Marina	1,8647	0,0315 \pm 0,2576	1,6905	0,5152
Katia	1,8313	-0,0046 \pm 0,2644	-0,2492	0,5288

Reproductibilité inter opérateur (opérateur Marina)



Reproductibilité intra opérateur (opérateur Marina)



ANNEXE B : ARTICLE TRADUIT EN ANGLAIS EN VUE D'UNE SOUMISSION À UNE
PUBLICATION DANS PLOS ONE. (EN COURS)

Full title :

**Correlation between obesity and increased aortic diameter at 20 years in a population study.
(STANISLAS cohort study)**

Short title :

Aortic diameter and obesity

Authors list:

Marina Meni-Perri 1, Katia Salloum 1, Jessie Risse 2, Zohra Lamiral 3, Denis Wahl 2, Nicolas Girerd 3,
Erwan Bozec 3, Patrick Rossignol 3 *, Jean-Marc Boivin 3 4

1 DESC Internal vascular medicine

2 Vascular Medicine, Institute Lorrain for Heart and Blood Vessels, Hospital Centre University of Nancy,
Nancy, France

3 INSERM Clinical Investigation Center 1433, Lorraine University, University Hospital of Nancy, Lorraine
Institute of the Heart and Blood Vessels, Nancy, France

4 Department of General Medicine, University of Lorraine, Nancy, France

* p.rossignol@chu-nancy.fr

Summary

Introduction:

The abdominal adipose tissue is not considered as a risk factor (RF) of aortic aneurysm but as a global cardiovascular RF. Aortic aneurysms have a high rate morbidity and mortality. Is obesity correlated to the increase in aortic diameter, 20 years later?

Method:

This is a follow up on cohort for 20 years (Stanislaus cohort), executed on patients initially healthy. Measurements of the aorta at three points (chest, under xiphoid, under kidney) were performed retrospectively through ultrasound images and compared with the waistline (W), BMI, the triglycerides (TG). Statistical methodology has made linear regression analysis, and univariable and multivariable analysis were performed with logistic regression coefficients and odds ratios.

Results

The adjustment was made on the similar identified factors (age and sex). Our population was on average 32 years, mainly women (52,2 %), 30,9 % had an BMI $25 \text{ kg} / \text{m}^2$, 17,2 % an increased waist measurement 9 % of the high TG. For the thoracic aorta, we found an association between WM and decreased aortic diameter whatever the TG ($p=0,0001$). For the infra-renal aorta, a high BMI was associated with an increased aortic diameter whatever the TG ($p=0,005$). For the sub xiphoidian aorta, we also found a significant association between BMI and an increased aortic diameter whatever the TG ($p=0,0239$). Each time a high TG alone was not associated with the aortic diameter.

Conclusion :

Obesity, be it through android or not, is associated with an increase in the diameter of the abdominal aorta at 20 years.

Introduction

Globally, the number of obesity cases has doubled since 1980. In 2014, on a global scale, more than 1.9 billion adults were overweight and of these, more than 600 million were obese (1). The disease has reached epidemic levels in industrialized countries making it a public health issue (2) (4) (4). The prevalence of obesity (body mass index, BMI ≥ 30 kg / m²) among French adults was 14.5 % and that of overweight ($25 \leq \text{BMI} \leq 30$ kg / m²) of 31.9 %. The minimal economic estimation of overweight and obesity would be 2 % to 7 % of health spending in France (5) (6). The link between obesity and cardiovascular risk is now well known. (7) (8) (9) (11) (10). It is also verified that the adipose tissue would produce an organ with a clean endocrinal function (11), particularly in the abdominal fat (12) (13) (14).

The value considered to define an aneurysm of the thoracic aorta (TAo) is the diameter reported to the body surface with a threshold considered pathological for a surface diameter of 1,5 cm/m². (15). The abdominal aortic aneurysm (AAA) is defined as a permanent localized dilatation or segmental with loss of parallel edges and a diameter greater than 50 % compared to the normal diameter which is one antero-posterior diameter greater than 30 mm. (16), (17). The rate of mortality from aneurysms ruptured AAA is high (80% of patients die before hospitalization or intra-operatively), while mortality among asymptomatic AAA surgery patients is around 5-7%. (18). A unique targeted screening, AAA will prevent the risk of rupture and therefore the risk of death (19) (20). The prevalence is 0.87% of the population aged over 60 years and between 3.7% and 5.9% in the male population at high cardiovascular risk (19) which justifies the concept of targeted screening. The AAA is certainly costly (21). Economic modeling conclude all the efficiency of the implementation of a single screening program for all men aged 65 regardless of risk factors (18) (19). If one summarizes the WHO criteria and the grid of Drummond, AAA screening is fully justified, in line with these criteria. (19) (22) (23) (24).

However, among the cardiovascular risk factors, only the age, the sex, the tobacco and the heredity are clearly identified as AAA risk factors.

The combination of a high waist circumference (WC) and high triglycerides (TG) levels corresponds to a population with abdominal fat overload, therefore, a priori more likely to develop cardiovascular diseases including heart failure (7) (8) (9) (25) (13) (10).

The main objective of this study was to show that people who are overweight and more precisely the population with an increased WC with hypertriglyceridemia was more at risk of developing a dilation of the abdominal aorta or thoracic 20 years later.

The secondary objective was to identify, what was in our study, the most representative measurement of aortic dilatation among three methods of various measurements of aortic diameter.

MATERIALS AND METHODS

Method of measurement

Ultrasound is the excellent method of screening with a sensitivity and specificity close to 100% (16) (26) (27)) and variability intra- and inter-observer less than 2 mm in 70-86 % of cases and less than 4 mm in 94 to 99 % of cases (28). Moreover, this review is not radiating, well accepted by patients and cost effective. The measurements of the diameter for the abdominal aorta selected as the most reliable is the maximal measurement of the external diameter antero-posterior (weed - adventitia) (29) made of cross-section perpendicular to the axis of the aorta and generating a circular section as perfect as possible (30). However, there are no clear recommendations on this subject (31).

Study Population

The STANISLAS cohort is a family mono centric longitudinal cohort consisting of 1006 families (4295 individuals) of the Nancy region, France, recruited between 1993 and 1995 at the Preventive Medicine Centre (PMC), Vandoeuvre lès Nancy, on the occasion of periodic health review (five-year) under the auspices of the National Health Insurance Fund (NHIF).

This cohort was created with the main objective to study gene-gene and gene-environment interactions in the field of cardiovascular disease, based on the study of inter –individual variability. Families composed of two parents and at least two biological children, were found to be healthy, free from acute and / or chronic disease declared to assess the genetic effect on the variability of intermediate phenotypes studied under physiological conditions.

Inclusion criteria: voluntary patient from STANISLAS cohort, aged at least 18 who signed a waiver and being insured.

Exclusion criteria: voluntary unable to understand a waiver.

To date, voluntaries Cohort Stanislas participated in four visits: the first V1 between 1993 and 1995, the second V2 between 1998 and 2000, the third V3 between 2003 and 2005, and the fourth V4 from 2011 2014. Our study used data V1 to V4.

Various data were collected with a WC, the BMI, TG levels, and C-reactive protein (CRP) to identify patients with an overload in abdominal fat between 1994 and 1995 at the first visit (V1). The patients were weighed without shoes dressed on a calibrated scale. WC was measured in feet apart shoulder width, using a measuring tape meter placed at the umbilicus, parallel to the floor, stretched, relaxed abdomen. The rate of TG and CRP were measured using a blood sample respectively and expressed in mmol/l and mg/l.

All pictures and videos were stored on a secure network server such as video clips, using a unique identification number and then analyzed on a dedicated workstation. (EchoPAC PC version 110.1.0, GE Healthcare).

The research protocol was approved by the People Protection Committee East III -Nancy- France.

Study Design

Cohort followed a population defined above studying the impact of overweight and specifically abdominal fat on the aortic diameter 20 years later.

A Trans-Thoracic Ultrasound with images centered on the thoracic aorta and abdominal ultrasound at sub-xiphoid and infra-renal were acquired during V4 between 2011 and 2014 by an operator trained to help a Vivid E9 ultrasound (general electric[®]) and with MS5 probe (7.5 MHz). The measurements were carried out a posteriori by three operators after validation of the reproducibility inter- and intra-observer. For this, a training set of 45 patients was drawn in the database among the volunteers from the Stanislaus cohort. Three reviewers conducted the following measures on a still image: TAO in longitudinal section (“major axis”) leading edge-to-leading edge (LTL) at the foot of the QRS and a distance from the sino tubular junction between 0.5 and 2 cm; sub xiphoidian aorta (XAo) and infra-renal aorta (RAo), leading edge-to-leading edge (LTL), inner edge-to-inner edge (ITI) outer edge to outer edge (OTO) in diastole (at the foot of QRS) in longitudinal cut for XAo and in cross section to the RAo. These measurements were performed twice in order to assess the intra- operator reproducibility then compared to measurements of an experienced cardiologist in ultrasound to assess inter-observer reproducibility. In order to validate the measurements, it was considered acceptable an average difference inter or intro operator inferior to 10%. Measurements at three points were then performed on the entire cohort Stanislaus when images were available; alternatively, only the available sections were used.

Statistical Methodology

All analyzes were performed using SAS R9.3 software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Bilateral significance level was set at $p < 0.05$.

Continuous variables were described as effective and mean \pm standard deviation (m \pm SD). The comparisons were made using the Mann-Whitney test. Categorical variables were described in numbers and percentages and groups were compared using the Chi-2 test.

The associations between the diameters and the studied parameters were analyzed by linear regression and univariable and multivariable logistic through adjusting on gender, age, SBP, smoking status (characteristics V1). The coefficients and the standard deviations were presented in the case of linear regressions. Odds ratios (OR) for logistic regressions were carried with the limits of the confidence intervals.

All validity conditions of models have been checked: the distribution of residues, the assumption homoscedasticity (linear model) and the log linearity assumption (logistic model). The condition of multi collinearity was checked in each multivariable model.

Aortic diameters were analyzed in continuous variable with a cut-off defined according to the height, then were compared with other variables: WC to V1 (cut off = 94 cm for men and 80 cm for women), BMI to V1 (cut off $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), TG level to V1 (cut off 1, 71 mmol/l), CRP to V1 (cut off = 0.79 mg / l for men and 0.72 mg/l for women). We then formed two populations: thoracic aortic diameter $\leq 1.5 \text{ cm/m}^2$ and thoracic aortic diameter $> 1.5 \text{ cm/m}^2$; abdominal aortic diameter $< 20 \text{ mm}$ and abdominal aortic diameter $\geq 20 \text{ mm}$ for the XAo and RAo. We have compared the different variables (WC, BMI, TG, and CRP). Four dichotomous groups were formed: high WC and TG low (WC+/TG-), WC and high TG (WC+/TG+), high BMI and TG down (BMI +/TG-) high and high TG BMI (BMI+/TG+). A model in univariable and multivariable linear regression model as well an univariable and multivariable logistic regression were performed.

RESULTS

Study of reproducibility

The results showed excellent reproducibility inter and intra operator with Bland and Altman tests consistently below 5%.

Actual Final

Of the 1476 patients included, measurements in three points could only be performed on 1220 patients, when the corresponding ultrasound image was available. For XAo, the workforce differed according to measuring method because there was missing data for some patients with BMI, WC, the TG levels or PCR. (Table 1)

Table 1: Final enrollment for each subgroup measurement

level of measure measure method	Thoracic Aorta	Sub Xiphoidian Aorta	In Renal Abdominal
LTL to LTL	718	695	665
ITI	0	694	665
OTO	0	692	665

Our population was on average 32 years old, mainly women (52.2%). Of these, 30.9% had a BMI > 25 kg/m², 17.2% WC increased 9% high TG, 0.7% diabetes, 21.6% were smokers and none were hypertensive. It was assumed a healthy cohort V1. (Table 2)

Table 2: characteristics of the population in V1

Parameter	N	n / %	m ± SD / %	Médiane
Age (years)	1476		32 ± 14	38 (17 - 43)
Female sex	1476	770 / 52,2		
Smoking statu	1050	227 / 21,6		
BMI (Kg/ m ²)	1475		23 ± 4	22 (20 - 25)
BMI (Kg/ m ²) ≥ 25	1475	456 / 30,9		
Waist circumference : WC (cm)	1420		76 ± 13	75 (67 - 85)
Waist circumference (cm) ≥ 94(H), 80(F)	1420	244 / 17,2		
Systolic blood pressure (mmHg)	1145		122 ± 13	121 (113 - 130)
Diastolic blood pressure (mmHg)	1145		71 ± 11	71 (65 - 79)
Diabete	1014	7 / 0,7		
Triglycérides : TG à V1 (mmol/l)	1429		0,97 ± 0,82	0,78 (0,56 - 1,14)
TG à V1 (mmol/l) ≥ 1.71	1429	129 / 9,0		
CRP à V1 (mmol/l)	1277		1,43 ± 2,59	0,61 (0,27 - 1,43)
CRP à V1 (mg/L) ≥0.79 (H), 0.72 (F)	1277	552 / 43,2		

N: total number for the initial setting

n: effective with a measurement or disease status

Thoracic Aorta Results

In the group with chest diameter LTL > 1.5 cm/m², the percentage of women is higher and the patients were older. In linear regression, decreased thoracic aortic diameter was significantly associated WC whatever the TG levels, even after adjustment for age and gender. Regarding the relationship between aortic diameter and BMI/TG, a relationship appeared only in the presence of the age and gender, in multivariable analysis. (Table 3)

In logistic regression, in univariable analysis, neither the WC/TG, nor BMI/TG did influence the probability of having a dilated aortic diameter. However, adjusting for age and sex, we observed a beneficial effect (against intuitive) WC and BMI regardless of the TG. The OR categories WC+/TG+, WC+/TG-1 was lower than 1 compared to the WC reference population. Identically, the OR BMI+/TG+ group and BMI+/TG- was inferior to 1 compared to the reference population IMC-. (Table 5)

Table 3: Linear regression studding the diameter of the thoracic aorta (cm/m²) LTL and the combined variables WC (cm)/TG (mmol/l) and BMI (kg/m²) /

TG (mmol/l) :

	univariable		Multivariable adjusting for age and sex	
	Coeff. Reg.	p	Coeff. Reg.	p
WC+ TG+	-0,80 ± 0,47	0,086	-1,36 ± 0,42	0,001
WC+ TG-	-0,88 ± 0,30	0,004	-1,69 ± 0,28	<0,0001
WC- TG+	-0,07 ± 0,51	0,89	-0,47 ± 0,46	0,3
BMI + TG +	-0,63 ± 0,38	0,094	-1,37 ± 0,36	0,0001
BMI + TG -	-0,32 ± 0,24	0,17	-1,06 ± 0,23	<0,0001
BMI - TG +	0,70 ± 0,83	0,4	0,31 ± 0,74	0,68

Infra-Renal Aorta Results

Associations between RAo LTL with combined variable WC/TG were not significant in linear or logistic univariable analysis ($p = 0.0711$) and after adjustment for age and gender ($p = 0.89$).

Regarding the analysis of the RAo ITI, the same findings were observed. (Data not shown).

Analysis of RAo diameter measured in OB to OB was not significant for the combined variable WC/TG even after adjusting for age and gender. However, a significant relationship was observed between an increased aortic diameter and a pathological BMI regardless of the TG, even after adjusting for age and gender for BMI and abnormal TG group (Table 4).

In logistic regression, the relationship identifying the WC+ associated with a TG+ as a risk factor in univariable analysis did not persist in multivariate analysis adjusted for age and gender. The association was not significant for other groups WC/TG uni and multi variable and for association with the combined variable BMI / TG. (Table 5)

Table 4: Linear regression UNIVARIABLE and MULTIVARIABLE studding the diameter of XAo and Rao (cm) and WC (cm)/TG (mmol/l) and BMI (kg/m²) / TG

(mmol/l):

		SUB XIPHOIDIAN AORTA				IN RENAL AORTA	
		LTL		OTO		OTO	
		coef.reg.	p	coef.reg.	p	coef.reg.	p
LINEAR REGRESSION UNIVARIABLE	WC+ TG+	0.24 ± 0.07	<0.0001	0.24 ± 0.07	0.0002	0.09 ± 0.06	0.14
	WC+ TG-	0.08 ± 0.04	0.022	0.09 ± 0.04	0.017	0.06 ± 0.04	0.076
	WC- TG+	0.09 ± 0.06	0.094	0.13 ± 0.06	0.029	0.06 ± 0.05	0.24
	BMI + TG +	0.27 ± 0.05	<0.0001	0.31 ± 0.05	<0.0001	0.16 ± 0.05	0.0006
	BMI + TG -	0.16 ± 0.03	<0.0001	0.18 ± 0.03	<0.0001	0.15 ± 0.02	<0.0001
	BMI - TG +	-0.08 ± 0.08	0.31	-0.09 ± 0.09	0.34	-0.05 ± 0.07	0.45
LINEAR REGRESSION MULTIVARIABLE ADJUSTING FOR AGE AND SEX	WC+ TG+	0.09 ± 0.05	0.11	0.08 ± 0.06	0.18	-0.06 ± 0.06	0.27
	WC+ TG-	0.01 ± 0.03	0.77	0.01 ± 0.04	0.76	0.023 ± 0.03	0.45
	WC- TG+	-0.01 ± 0.05	0.83	0.02 ± 0.05	0.70	-0.03 ± 0.05	0.51
	BMI + TG +	0.09 ± 0.04	0.031	0.12 ± 0.05	0.013	-0.01 ± 0.04	0.75
	BMI + TG -	0.05 ± 0.03	0.037	0.06 ± 0.03	0.044	0.06 ± 0.02	0.005
	BMI - TG +	-0.07 ± 0.08	0.35	-0.07 ± 0.08	0.37	-0.05 ± 0.06	0.43

Table 5 : Logistic regression UNIVARIABLE and MULTIVARIABLE studding the TAO (cm/m²), Rao and XAO diameter (cm) and the WC (cm)/TG (mmol/l) and BMI (kg/m²) / TG (mmol/l):

		SUB XIPHOIDIAN AORTA				IN RENAL AORTA		THORACIC AORTA	
		LTL		OTO		OTO		OTO	
		OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	P
LOGISTIC REGRESSION UNIVARIABLE	WC+ TG+	5,19 (2,22-12,1)	0,0001	2,14 (0,93-4,96)	0,074	1,72 (0,55-5,38)	0,35	0,60 (0,28-1,30)	0,2
	WC+ TG-	1,44 (0,79-2,63)	0,24	1,75 (1,05-2,91)	0,032	1,51 (0,76-2,97)	0,24	0,74 (0,44-1,24)	0,26
	WC- TG+	2,38 (1,04-5,47)	0,041	1,83 (0,84-3,97)	0,13	3,55 (1,56-8,05)	0,002	1,40 (0,51-3,80)	0,51
	BMI + TG +	5,96 (3,05-11,6)	<0,0001	4,19 (2,15-8,18)	<0,0001	5,33 (2,51-11,3)	<0,0001	0,73 (0,39-1,39)	0,34
	BMI + TG -	2,06 (1,32-3,20)	0,001	2,62 (1,80-3,80)	<0,0001	2,76 (1,71-4,47)	<0,0001	0,83 (0,55-1,25)	0,37
	BMI - TG +	too low for effective BMI- / TG + group							
LOGISTIC REGRESSION MULTIVARIABLE ADJUSTING FOR AGE	WC+ TG+	2,25 (0,93-5,48)	0,073	0,86 (0,35-2,07)	0,73	0,60 (0,19-1,96)	0,4	0,31 (0,13-0,73)	0,007
	WC+ TG-	0,86 (0,46-1,63)	0,65	1,12 (0,65-1,95)	0,68	1,05 (0,51-2,19)	0,89	0,31 (0,17-0,56)	0,0001
	WC- TG+	1,25 (0,51-3,09)	0,62	0,95 (0,40-2,24)	0,9	1,77 (0,72-4,34)	0,21	0,88 (0,30-2,56)	0,82
	BMI + TG +	1,90 (0,92-3,92)	0,083	1,39 (0,67-2,86)	0,37	1,60 (0,70-3,63)	0,26	0,30 (0,14-0,64)	0,002
	BMI + TG -	0,91 (0,56-1,49)	0,72	1,32 (0,86-2,01)	0,2	1,35 (0,79-2,32)	0,27	0,35 (0,20-0,59)	0,0001
	BMI - TG +	too low for effective BMI- / TG + group							

Sub xiphoidian aorta results

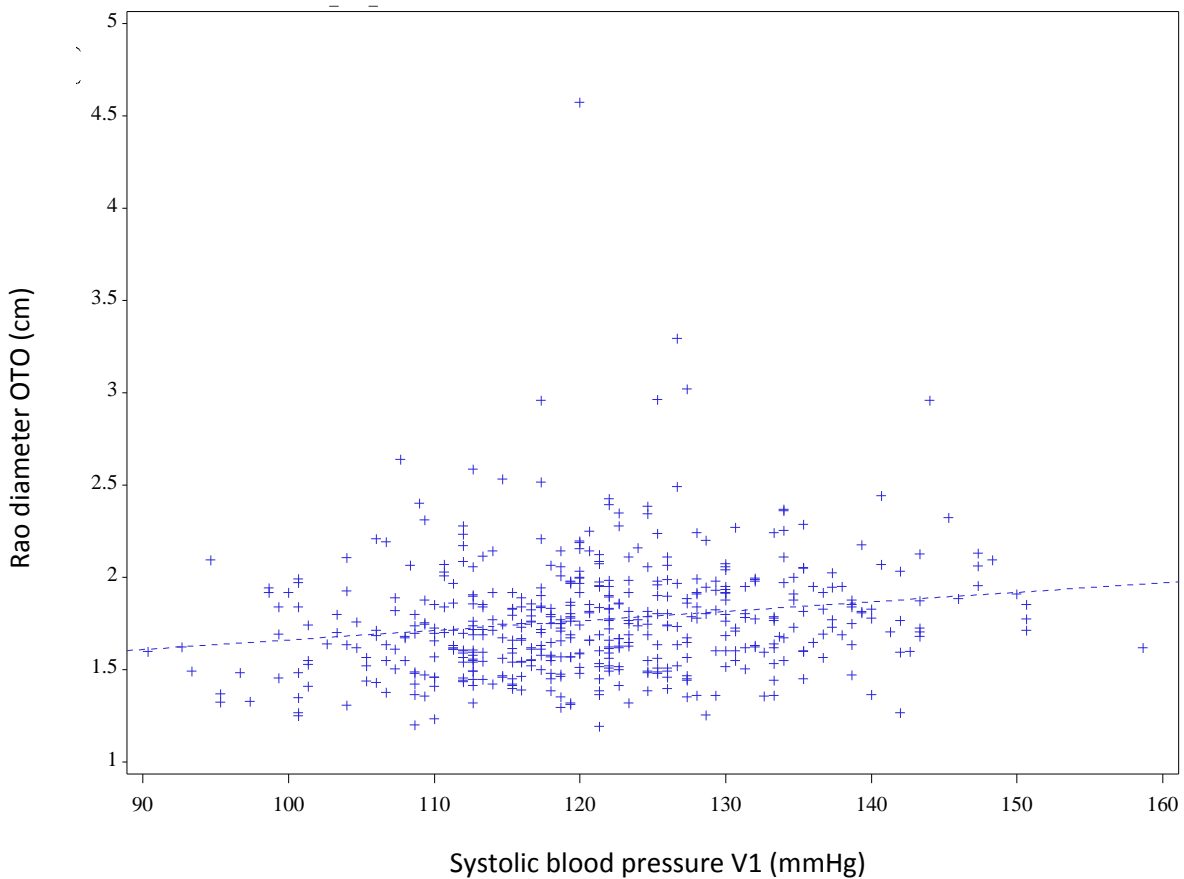
In linear regression, BMI was significantly related to aortic diameter XAo whatever TG levels. This association persisted after adjustment for age and gender for measuring LTL ($p = 0.0375$) and OTO ($p = 0.0239$). (Table 4).

In univariable logistic regression, the OR showed that the risk of having an aortic diameter > 20 mm was much greater among patients and WC+/TG+, LTL and OTO. This association remained insignificant in multivariable in taking into account age and gender. (Table 5)

Regarding the results of AoX ITI analysis was significant in univariable logistic regression and linear to WC+/TG+ (respectively $p = 0.0001$ and $p < 0.0001$) and BMI+/TG+ ($p = 0.0001$ respectively $p < 0.0001$) and BMI+/TG+ (respectively $p < 0.0001$ and $p < 0.0001$). This association disappeared in the multivariable analysis when adjusted for age and sex.

Association with Systolic Blood Pressure (SBP)

Table 6 : relationship between aortic diameter RAo and OTO



In our study, SBP was correlated to the diameter of the AoX and RAo. We then studied the association of aortic diameter and AoX RAo with SBP. (Table 6)

For AoX OTO, linear regression, concerning the effect of the systolic pressure considered as continuous or categorical variable with a threshold of 120, a significance was observed only in univariable ($p < 0.0001$). In logistic regression, in univariable, SBP influenced the probability of having a more expanded diameter. However, the OR was close to 1 for association with the systolic pressure (OR =

1.02, CI [1.01 to 1.04]). After adjusting for sex, age and smoking status, we did not observe any association between the diameter of the AoX and the explanatory variables (OR = 1.00, CI [0.99 to 1.02]).

For RAo OTO, in linear regression, the associations between the diameter of the RAo OTO (continuous) and variables PAS (continuous), PAS (binary) and were significant in univariable only. In logistic regression, the association with SBP (continuous) was significant in univariable but with an OR close to 1 (OR = 1.02, CI [1.00 to 1.05]).

Scale for the diameter of the abdominal aorta?

Our study showed that persistent significant linear relationships in multivariable concern the abdominal aortic diameter OTO.

Discussion

Stanislas Cohort: a healthy cohort

The originality and interest of our study are based on the follow up over 20 years of a healthy cohort. This specificity has allowed us to determine whether overweight correlated with aortic diameter was 20 years later regardless of the inter-current events. The multivariable analysis was carried out by adjusting for age and gender. The study being conducted in healthy population, no association except these confounding factors were found significant for other potential confounding factors such as smoking or diabetes except SBP. The association between abdominal aortic diameter and SBP was insignificant. Regarding PCR, the association with different aortic diameters was insignificant.

Regarding BMI, our study population was representative of the French population, since 30.9% of our sample were overweight while 31.9% of the French population is overweight. Thus, the results regarding the association between BMI and aortic diameter are applicable to the general population, encountered in general practice.

Confusing Factors: Age and sex

Confusing factors, age and gender (woman often not included in the screening (32)), were included in the multivariable analysis. Women were included in our study which can be suggested in the literature. The prevalence of AAA in women compared to men is extremely low: female ratio of 1 to 13 men (19). However, the AAA rupture risk is three times greater in women than in men and rupture occurs for a smaller size than in men. In addition, the growth of AAA is faster in women than in men for AAA > 40 mm. The operative risk is higher than in men (RR: 1.5). These findings are all the more worrying that smoking among women is similar from year to year to that of men. (32).

For the TAO, the beneficial effect observed for WC/TG in linear and logistic regression and for BMI/TG in logistic regression can be explained by the TAO creation process which is different AAA formation. The TAO aneurysm depends on mechanical phenomena while the AAA depends on metabolic phenomena. So, even if the results are not explained, there are not surprising. Furthermore, there are a strong proportion of patients with a low TG level, a normal WC and BMI (healthy population study in V1). That's why we observed a WC, BMI and TG protector effect. Indeed the latter being defined as the ratio the odds of having an aortic diameter increased among groups WC+ or BMI+ of the event in groups WC- and IMC-, against-intuitive effect is easily understood. Patients were mostly women and older in groups with an aortic diameter above the cut-offs. We took into account the relationships found in women who were more than 30 years old where the number of patients was large enough to allow meaningful comparisons

Regarding the RAO OTO, the fact that the group BMI+/TG- appears significant in multivariable linear regression, not the category BMI+/TG + is surely linked to the low numbers in the latter category.

Main Objective

Regarding the main objective, we sought to identify whether abdominal fat particularly favored an aortic dilatation. Its endocrine role including pro-inflammatory (11) (15) could suggest this. We have shown that overweight was associated with an increase in the diameter of the abdominal aorta 20 years later irrespective of changes in weight of patients and whatever their TG levels. The relationship between BMI and the aortic diameter is decreased in the presence of age and gender but still statistically significant. The distribution of this androgen overweight does not seem to matter. This observation is consistent with the study of O. Cronin found that no accountability of abdominal fat on the occurrence of major cardiovascular events in arterial disease of known (33). In addition, our results are consistent with the study of Cronin et al. finding a link between increased BMI and AAA but differs from it because it also found a link between AAA and WC (34). It would be interesting to consider other cut-offs as the median for the WC to increase the statistical power and see if the lack of relationship between WC and aortic diameter remains.

Regarding the logistic regressions, a higher statistical power would be needed to study the WC, BMI and TG as risk factors.

Data Collection and Methodology

The data for our population were collected in a V1 preventive medicine center. Therefore, some data were missing and reduced the statistical power of our study. For example, in 1476 the component STANISLAS cohort, only 1145 patients underwent a measurement of SBP and DBP for the primary purpose of these consultations was not the research. Thereafter, follow-up visits were conducted at

clinical investigation center Plurithematic Pierre Drouin in consultations specifically dedicated to research.

WC threshold values have been defined to 80 cm for women and 94 cm for men (WHO recommendations) (1). This threshold in line with the new recommendations, is especially interesting for our study population considered healthy and allows us greater statistical power with the recruitment of patients W + more important.

Measurements of aortic diameters were performed reproducibly by licensed operators(35) (20) (30) (29) (36). It is interesting to note that the correlation of ultrasound images to the ECG allows better reproducibility of measurements (36). The definitions considered for AAA, ectasia, artériomégalie is certainly convenient but ignores aortas constitutionally small or large caliber for which an aneurism would be best defined by a relative value ratio > 1.5 , with reference to the diameter of the normal overlying aorta (16) (17). Furthermore, our study suggests that the method of measure is most relevant for use in the abdominal aorta is the outer edge to outer edge measurement which is in line with studies dealing with this issue. Regarding the AAO, the measurements were carried out only LTL as recommended. (35) (20) (30) (29) (36)

Interpretation of the results of AoX should be cautious. Indeed, the measurement was taken in longitudinal section while it is recommended that the cross-sectional measure, such as for the RAO (30) (29).

Finally, the statistical methodology has met all the validity criteria.

Improvement Perspective of Targeted Screening

The excellent reproducibility within and between our operator training set of 45 patients by beginner operators (Appendix A) their ultrasound training suggests the possibility of targeted screening more accessible to the general population represented by a GP patient base. A screening using an ultrasound

performed with a hand-held device could complement the physician's clinical examination suspecting treating AAA. The study of A. Colli has also shown that there is an interest and sensitivity to this type of targeted screening, unique, by the doctor after a medical questionnaire (37). It would be interesting to continue refining the criteria of targeted screening. A meta-analysis examining the global prevalence of AAA conducted in 2013 also showed that it was a relatively common condition in the general population which justifies the interest of democratization of targeted screening in medicine General. (38) (39)

Conclusion

An overweight, android or not, must be in search for an increase in the diameter of the abdominal aorta 20 years after distribution regardless of the evolution of the weight status. The measurement to be considered in estimating the infra-renal aortic diameter is a transverse diameter measured outer edge to outer edge. Waist circumference regardless TG is correlated in the diameter of the thoracic aorta. A linear relationship links these factors to aortic diameter without it being possible to identify them as contributing factors.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'influence du surpoids et plus spécifiquement de la graisse abdominale sur le diamètre aortique, thoracique ou abdominale. Mes résultats ont permis d'affiner les critères de dépistage ciblé opportuniste recommandés par la HAS. En effet, mon étude montre qu'il existe un intérêt à dépister une dilatation aortique abdominale chez les personnes en surpoids ou obèse et plus spécifiquement une dilatation de l'aorte thoracique chez les personnes présentant un surpoids ou une obésité de type androïde, à 20 ans, et ce quel que soit l'évolution de leur statut pondéral.

La population de la cohorte STANISLAS est une population saine initialement, suivie sur une longue période, correspondant à une population pouvant être rencontrée en médecine générale. La notion de dépistage ciblé opportuniste s'applique parfaitement dans un suivi de patient en cabinet de médecine générale. Notre étude constitue un atout pour les médecins généralistes qui possèdent des critères plus précis incorporant une maladie de plus en plus fréquente qu'est l'obésité ou le surpoids.

L'excellente reproductibilité inter et intra opérateur des mesures effectuées sur des images échographiques par des opérateurs débutants en échographie suggère une courbe d'apprentissage rapide et reproductible tout à fait accessible par des médecins généralistes souhaitant intégrer à leur consultation de médecine générale un dépistage ciblé d'une dilatation aortique abdominale.

La gravité et le coût de l'AAA constitue un enjeu de santé publique qui a motivé la HAS à mettre en place un programme de dépistage ciblé opportuniste. Afin d'optimiser, de faciliter l'accès et l'acceptation par le patient, nous pourrions alors imaginer pouvoir équiper certains praticiens en cabinet de médecine générale d'appareils portatifs échographique mis à disposition par la sécurité sociale. Cela permettrait un dépistage plus important de l'AAA.

VU

NANCY, le 13/10/2015
Le Président de Thèse

NANCY, le 16/10/2015
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.M. BOVIN

Professeur M. BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8078

NANCY, le 20/10/2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : Le tissu adipeux notamment abdominal n'est pas reconnu comme un facteur de risque (FdR) d'anévrisme aortique mais comme un FdR cardiovasculaire global. Les anévrismes aortiques ont une morbi-mortalité élevée. Le surpoids est-il corrélé à l'augmentation du diamètre aortique 20 ans plus tard ?

Méthode : Il s'agit d'un suivi de cohorte (cohorte Stanislas) ayant inclus des patients initialement sains. Des mesures de l'aorte en trois points (thoracique, sous xiphoïdien, sous rénale) ont été effectuées à posteriori sur des échographies et comparées au tour de taille (TT), à l'IMC, au taux de triglycérides (TG). La méthodologie statistique a réalisé des analyses en régression linéaire puis logistique univariée et multivariée avec analyse des coefficients de régression et des odds ratio.

Résultats : L'ajustement a été effectué sur les facteurs confondants identifiés (âge et sexe). Notre population était d'âge moyen de 32 ans, majoritairement des femmes (52,2 %), 30,9% avait un IMC > 25 kg/m², 17,2% un TT augmenté, 9% des TG élevés. Pour l'aorte thoracique, on retrouvait une diminution significative du diamètre aortique pour un TT pathologique, quel que soit le taux de TG, et ce même après ajustement sur l'âge et le sexe (p=0,0001). Pour l'aorte sous rénale, un IMC élevé était associé à un diamètre aortique augmenté quel que soit le TG (p=0,0233). Pour l'aorte sous xiphoïdienne, on retrouvait également une association significative entre IMC et diamètre aortique augmenté quel soit le TG (=0,0239). A chaque fois TG élevé seul n'était pas associé au diamètre aortique.

Conclusion : Un surpoids, de répartition androïde ou non, est associé à une augmentation du diamètre de l'aorte abdominale à 20 ans.

TITRE EN ANGLAIS :

Correlation between obesity and increased aortic diameter at 20 years in a population study. (STANISLAS cohort study)

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : (1) anévrisme aorte abdominale (2) anévrisme de l'aorte thoracique/ascendante (3) dilatation aortique (4) diamètre aortique (5) surpoids (6) obésité

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex