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-theses-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

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

**Faculté de Médecine**
**École Doctorale Biologie-Santé Environnement**
**Département de formation doctorale: Ingénierie cellulaire et tissulaire**
**Doctorat: Sciences de la Vie et de la Santé**

# Thèse

Présentée pour l'obtention du titre de

## Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy 1

En Sciences de la Vie et de la Santé

par **ALECU Cosmin**

# APPLICATIONS CLINIQUES DE LA MESURE DE LA VELOCITE DE L'ONDE DE POULS CHEZ LE SUJET AGE

Thèse pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Henri Poincaré
directeur de thèse: **Pr. BENETOS Athanase**

soutenue à Nancy le 29 juin 2009 (version corrigée 8 juin 2009)

Jury
Pr. BENETOS Athanase, directeur de thèse, Service de Gériatrie, CHU Nancy
Pr. BLACHER Jacques, rapporteur, Hôtel Dieu Paris
Dr. BODDAERT Jacques, rapporteur, Service de Gériatrie, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
Pr. DUCROCQ Xavier, Service de Neurologie, CHU Nancy
Pr. LEFTHERIOTIS Georges, Service d'Explorations Fonctionnelles Vasculaires, CHU Angers
Pr. MERTES Paul-Michel, Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU Nancy
Pr. SAFAR Michel, Hôtel Dieu Paris

**RESUME**

**Applications cliniques de la mesure de la vélocité de l'onde de pouls chez le sujet âgé**

**Introduction** : L'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) est associée à une augmentation de la morbi-mortalité. L'utilisation en pratique clinique de la VOP reste limitée, en absence d'homogénéité des méthodes et par manque de valeurs de référence. **L'objectif** de ce travail a été de contribuer à l'implémentation de la VOP en pratique clinique chez le sujet âgé, par l'établissement des normes (étude I), la comparaison de 4 méthodes de mesure (étude II) et l'application des normes obtenues pour prédiction d'une hypotension au cours de l'anesthésie (étude III). **Patients et méthode** : I: étude transversale d'une population générale de 455 patients ambulatoires de 60-80 ans. II: mesure de la VOP chez 50 sujets, utilisant 4 méthodes (Manuelle, PulsePen, Complior et PulseTrace). III: étude prospective d'une population de 45 sujets de 60 à 80 ans avec mesure de la VOP lors de la consultation pre-anesthésique et suivi opératoire. **Résultats** : Les valeurs de VOP obtenues avec les 4 méthodes sont bien corrélées entre elles, mais présentent des différences significatives de valeurs moyennes, notamment entre PulsePen (8,2±2,2 m/s) et Complior, (6,0±1,4 m/s), dues aux différences de logiciels. En utilisant le PulsePen (étude I), une valeur de VOP à 12,9 m/s (95ème percentile supérieur) a été définie comme seuil de «normalité». Appliquée dans une population du même âge (étude III), ce seuil de VOP était prédictif d'une baisse significative de la PAS au cours de l'induction anesthésique avec propofol-remifentanil. **Conclusions** : Ce travail a établi pour la première fois des valeurs de référence avec le PulsePen chez le sujet âgé. Une valeur de la VOP >12,9 m/s est associée à une plus forte probabilité d'hypotension au cours de l'induction anesthésique. Les précisions méthodologiques apportées par ce travail contribueront à une plus large utilisation de la mesure de la VOP en pratique clinique chez le sujet âgé.

**Mots clé**: rigidité artérielle, vieillissement artériel, normes, applications cliniques, prévention cardio-vasculaire, hypotension, induction anesthésique

INSERM U961 « Risque cardio-vasculaire; rigidité, fibrose, hypercoagulabilité »
Faculté de médecine de Nancy, Av. de la Forêt de Haye, 54505 Vandoeuvre cedex

## ABSTRACT

**Clinical Applications of the Pulse Wave Velocity Assessment in Elderly**

**Background**: Increased pulse wave velocity (PWV) is associated with increased morbidity and mortality, particularly in elderly. Nevertheless, PWV use in clinical practice is still exceptional due to differences in assessment methods, devices and to the lack of reference values. The **aim** of this work was to contribute to the clinical use of PWV measurements in the elderly, by establishment of reference values (study I), comparison of four methods (study II) and application of the obtained reference values for prediction of hypotension during anesthesia induction (study III). **Patients and Method**: I: cross-sectional study of a 455 ambulatory elderly subjects aged 60-80 years. II: assessment of PWV in 50 subjects by using 4 methods (reference method, PulsePen, Complior and PulseTrace). III prospective study in 45 patients with PWV assessment during the pre-surgical evaluation followed by monitored anesthesia induction. **Results**: despite high correlation between PWV values obtained with the 4 methods, mean values were significantly different, particularly between PulsePen (8.2±2.2 m/s) and Complior (6.0±1.4 m/s) in relation with differences in the used software analyses. Using PulsePen in the study I a value of PWV of 12.9 m/s (corresponding to the higher 95$^{th}$ percentile) was defined as the "normality" threshold. The application of this threshold in another population of the same age (study III) was predictive for hypotension during anesthesia induction with propofol-remifentanil. In **conclusion**, this work is the first to establish reference values for the aortic PWV with PulsePen in the elderly. A value >12.9 m/s is associated with a higher probability of hypotension during anesthesia induction. The methodological framework of these studies can contribute to develop the use of PWV in clinical practice in aged subjects.



Keywords: arterial stiffness, arterial aging, reference values, clinical applications, cardio-vascular prevention, hypotension, anesthesia induction.

*à ma femme*

*parintilor mei*

*à Athanase Benetos qui, depuis cette rencontre (on parlait alors d'IMT !), m'a guidé avec pragmatisme et clairvoyance dans la recherche vasculaire*

*à mes Maîtres, les professeurs Dubas et Vespignani*

*aux équipes de recherche du CIC et de l'INSERM u961, aux équipes médicales et paramédicales du CMP Vandoeuvre et du Département d'Anesthésie de l'Hôpital Central, qui m'ont accueilli et aidé avec tant de gentillesse, tout particulièrement à Carlos Labat, Renaud Fay, Nathalie Robin, Anna Kearney Schwartz, Paolo Salvi, à M. Gueguen et aux praticiens anesthésistes, Michel Mertes, Hervé Bouaziz, Elise Cuignet Royer, Maud Lambert, Fethi Aissa, dr. Lichnewsky, dr. Heck, qui ont directement participé à ces études.*

*aux membres du jury qui ont accepté à se réunir ce jour pour juger ce travail, Messieurs Blacher, Boddaert, Ducrocq, Leftheriotis, Mertes et Safar, merci de m'apporter votre compétence pour la poursuite de ce travail !*

## TABLE DES MATIERES


**A. INTRODUCTION** **pag. 5**

**1. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'ARTERE**

**1.1. Altérations morphologiques, cellulaires et moléculaires dues au vieillissement artériel**

**1.2. Conséquences hémodynamiques du vieillissement artériel.**

**1.3 Conséquences cliniques et épidémiologiques du vieillissement artériel**

**2. ACCELERATEURS DU VIEILLISSEMENT ARTERIEL. DETERMINANTS DE LA RIGIDITE ARTERIELLE**

**2.1 Rôle du diabète, de l'HTA et de l'insuffisance rénale**

**2.2 Rôle des facteurs constitutionnels et génétiques.**

**2.3. Rôle d'autres facteurs hémodynamiques et environnementaux**

**2.4. Influence de l'âge**

**3. RIGIDITE ET VARIABILITE DE LA PRESSION ARTERIELLE (HTO ET ANESTHESIE)**

**4. PRINCIPALES METHODES D'EVALUATION DE LA RIGIDITE ARTERIELLE**

**5. NECESSITE DE VALEURS DE REFERENCE**

**B. TRAVAUX** **pag. 30**

**I. VALEURS DE REFERENCE DE LA VOP AORTIQUE CHEZ LE SUJET AGE**

**II. ÉTUDE COMPARATIVE DE TROIS METHODES D'EVALUATION DE LA VOP**

**III. LA MESURE DE LA VOP AORTIQUE NE PREOPERATOIRE CHEZ LE SUJET AGE POURRAIT PREDIRE LA SURVENUE D'UNE HYPOTENSION AU COURS DE L'INDUCTION ANESTHESIQUE.**

**C. DISCUSSIONS** **pag. 45**

**D. BIBLIOGRAPHIE** **pag. 50**

# A INTRODUCTION

## 1. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'ARTERE

Le vieillissement artériel et ses complications (athéro-thrombose, hypertension systolique, insuffisance cardiaque, démences vasculaires) représentent l'une des principales causes de perte d'autonomie, de morbidité et de mortalité chez le sujet âgé.

### 1.1. Altérations morphologiques, cellulaires et moléculaires dues au vieillissement artériel

Le vieillissement s'accompagne de modifications structurales importantes traduisant un remodelage progressif des artères et du cœur (1). Ce remodelage est caractérisé par une augmentation du calibre des gros troncs artériels et des cavités cardiaques et un remaniement des parois cardiovasculaires: hypertrophie pariétale, fragmentation et désorganisation des fibres élastiques des artères, augmentation du contenu en collagène.

Ainsi, le vieillissement apporte une augmentation de l'épaisseur de la paroi des artères et du ventricule gauche avec fibrose artérielle et cardiaque, ainsi qu'une augmentation de la rigidité des artères, avec diminution de la compliance artérielle et de l'énergie cinétique emmagasinée au cours de la phase systolique (2). Ces phénomènes sont dus à des modifications de la matrice extracellulaire, de la membrane basale et de la qualité des fibres de collagène (3).

Structurellement, les propriétés mécaniques des grosses artères dépendent des propriétés intrinsèques de chacun des constituants de la paroi : élastine, collagène et cellules musculaires lisses, mais elles dépendent aussi de leur arrangement géométrique et des interactions mécaniques entre ces différents constituants, influencées par les qualités de la matrice extracellulaire (4). L'altération, avec le vieillissement, des propriétés mécaniques des fibres de la paroi et de la matrice extracellulaire, ainsi que la modification de la densité des fibres musculaires, sont responsables d'une diminution de la distensibilité artérielle (5).

Le vieillissement entraîne une modification de la structure des fibres de collagène et élastine contenues dans la matrice extracellulaire, responsable d'une déstructuration de sa structure fibrillaire, avec fragmentation et désorganisation de la structure des fibres élastiques (6) et augmentation de la fraction des types I et III de collagène. Au niveau de la membrane basale

on assiste à une augmentation de la fraction de collagène type IV, ainsi qu'à une augmentation du contenu en molécules type laminine et fibronectine. Avec l'âge, les fibres de collagène se rigidifient (7), en rapport notamment avec leur glycosylation non enzymatique (vade infra). De plus, le vieillissement artériel détermine également une dégradation des fibres de la matrice extracellulaire, en particulier sous l'influence des protéases (8). Les cellules musculaires lisses produisent TGFβ, fibronectine et MMP2, qui participent à la dégradation des fibres élastiques (9). La synthèse notamment de protéases MMP, présentes en stade de proenzymes, activées par la plasmine, autres MMP ou les formes radicalaires de l'oxygène et les péroxynitrites, est un facteur principal participant au catabolisme de la matrice extracellulaire (10).

Les cellules musculaires lisses, qui se trouvent dans la media des artères, synthétisent des anti-protéases (TIMP, PAI-1…), dont le taux diminue en cas d'apoptose et raréfaction de ces cellules musculaires, une autre conséquence du vieillissement artériel (11). A l'opposé, en cas d'hypertrophie pariétale, phase initiale d'altération de la paroi en cas d'augmentation de la contrainte (HTA en stades initiales), on assiste à un épaississement de la média artérielle, par hypertrophie des cellules musculaires lisses, ayant en autre comme conséquence une augmentation de la synthèse d'anti-protéases avec accumulation de fibres d'élastine et collagène dans la paroi, phénomène présent dans les phases initiales de l'HTA (12). Ainsi, le vieillissement s'accompagne, en plus d'une augmentation des diamètres des vaisseaux, d'une hypertrophie intimale, due à une accumulation de protéines matricielles produites par les cellules musculaires lisses et migrant ensuite dans l'intima.

Le nombre de liaisons entre les composants de la media a également une influence sur le comportement mécanique de la paroi. L'augmentation de la contrainte pariétale et la mise en tension des structures par les cellules musculaires est responsable d'une augmentation du nombre de liaisons, phénomène de recrutement des attachements (13). L'augmentation du tonus musculaire, en cas d'hyperactivité des cellules musculaires lisses, augmente la rigidité de la paroi. Ainsi, la rigidité de la paroi artérielle est la somme d'une rigidité passive, correspondant aux composants de la paroi, et d'une rigidité active, due au tonus musculaire. (3). Une diminution des glycosaminoglycanes s'accompagne d'une augmentation de la rigidité, probablement en raison de leur participation dans les liaisons (14).

A l'état basal, les fibres de collagène ne sont pas sous tension et interviennent peu dans la rigidité artérielle. Elles sont sollicitées progressivement en distension. La fragmentation et l'altération du réseau de fibres élastiques au cours du vieillissement, dues à leur dégradation

progressive par les enzymes protéolitiques, à leur absence de renouvellement et au dépôt progressif de lipides et de sels de calcium sur leur surface (15), conduisent à une diminution de la distensibilité de la paroi. Dés l'état basal (pour des valeurs pressionnelles basses), la distension de la paroi entraîne alors un recrutement prématuré des fibres de collagène les plus rigides.

La dysfonction endothéliale pourrait également participer à l'altération de la distensibilité des artères, même si les relations entre la fonction endothéliale et la rigidité artérielle restent peu connues. Les troubles sécrétoires des cellules endothéliales sont responsables d'une activation des thrombocytes circulantes (16), de troubles vasomoteurs, ainsi que de la modification des propriétés viscoélastiques de la paroi artérielle (accumulation de matrice intercellulaire et de calcium, modification de la structure des fibres de collagène) responsables d'une augmentation de la rigidité artérielle. La diminution de la synthèse de monoxyde d'azote avec l'âge détermine elle aussi une augmentation de la rigidité et des troubles vasomoteurs, de façon indépendante des modifications structurales. Il s'ensuit une diminution de l'élasticité des artères centrales avec augmentation de la pression pulsée et création d'un cercle vicieux (17).

### 1.2. Conséquences hémodynamiques du vieillissement artériel.

Les altérations structurales évoquées plus haut conduisent à une **rigidité des parois artérielles**. Sur le plan fonctionnel, la rigidité artérielle est responsable d'une réduction de la distensibilité, d'une accélération de la vélocité de l'onde de pouls (VOP) et d'une amplification des ondes de pression réfléchies de la périphérie vers l'aorte, ces deux phénomènes étant responsables de l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression pulsée (PP) (18).

**1.2.1 Rigidité artérielle centrale et périphérique** La VOP, marqueur de la rigidité artérielle, augmente avec l'âge. L'augmentation de la VOP avec l'âge est bien établie pour la VOP aortique, mesurée entre les artères carotide et fémorale (19), alors que l'augmentation de la VOP périphérique (carotido-radiale) avec l'âge est plus discutable (20, 21, 22, 23), que ce soit en populations sujettes à un vieillissement physiologique ou dans des populations à risque (24). L'augmentation avec l'âge, plus importante pour l'aorte par rapport aux artères périphériques, se vérifie également lorsqu'on utilise d'autres techniques de mesure de la rigidité artérielle (25). Ceci est dû au fait que les effets de l'âge sont plus marqués sur la

matrice extracellulaire, abondante au niveau des artères centrales et moins au niveau des cellules musculaires lisses qui se trouvent davantage au niveau des artères périphériques (26).

**1.2.2. Augmentation de la pression pulsée périphérique et de la pression artérielle centrale;** Capacité d'**expansion systolo-diastolique**. En périphérie, le vieillissement artériel entraîne une augmentation de la pression différentielle appelée aussi pression pulsée (PP= PAS-PAD). Cette augmentation est due à la fois à la baisse de l'expansion systolo-diastolique de l'aorte et des autres gros troncs artériels, ainsi qu'à une augmentation de la vélocité de l'onde de pouls et une accentuation des ondes de réflexion (18, 27, 28, 29). Les gros troncs artériels (aorte et autres artères de conduction, GTA) ont dans la circulation un rôle physiologique important, qui consiste à conduire le sang depuis le cœur jusqu'aux organes périphériques, et à amortir la pulsatilité de la pression et du débit générée par la pompe cardiaque. Cet amortissement de la pulsatilité cardiaque est assuré par l'expansion de la paroi au cours de la période systolique, due aux propriétés élastiques des parois artérielles. Ainsi, lors de la contraction ventriculaire (phase systolique), l'aorte et les autres artères centrales se distendent. Pendant la diastole les artères retrouvent leur volume initial et ainsi renvoient vers la périphérie le volume sanguin emmagasiné pendant la systole. Les GTA jouent ainsi un rôle de pompe de contre-pulsion, ce qui transforme le flux ventriculaire exclusivement systolique en flux artériel systolo-diastolique. Ainsi les territoires artériels capacitifs, constitués par les GTA qui constituent la circulation centrale, ont le rôle essentiel d'amortissement du signal pressionnel pulsatile d'origine cardiaque.

La PP dépend de trois facteurs hémodynamiques principaux : l'éjection ventriculaire, la rigidité artérielle et les ondes de réflexion. Chez le sujet âgé, l'éjection ventriculaire diminue et ne peut plus expliquer l'augmentation de la PP, qui est en rapport avec la rigidité artérielle et les ondes de réflexion. Le vieillissement des GTA entraîne une augmentation de la PAS et une diminution de la PAD, avec maintien d'une valeur inchangée de la PAM. Une valeur basse de la PAD peut toutefois être la conséquence d'un état artériolaire et artériel normal, et alors elle s'accompagne de valeurs basses de la PAS et de la PP. En effet, chez le sujet âgé, une valeur « normale » de la PAD peut résulter de la coexistence de deux altérations opposées du système artériel : d'une part, l'augmentation des résistances périphériques (qui augmente la PAD), d'autre part, une rigidité accrue des GTA, qui a tendance de baisser, donc de normaliser la PAD. Dans ce cas, la PAD basse ou normale est accompagnée d'un niveau trop élevé de la PAS, qui est elle-même corrélée positivement avec l'augmentation des résistances

périphériques et la rigidité des GTA. La PP exprime ainsi au mieux l'élévation disproportionnée de la PAS par rapport à la PAD (30).

### 1.2.3. Augmentation de la vitesse de propagation de l'onde du pouls (VOP).

La vélocité de l'onde de pouls (VOP) est la vitesse avec laquelle l'onde de pouls se propage à travers un segment artériel. L'onde de pouls, générée par l'éjection ventriculaire gauche, se propage dans la totalité de l'arbre circulatoire, et ses caractéristiques dépendent des caractéristiques élastiques et géométriques des artères, et de la densité et la fluidité du sang. Comme le sang est un fluide incompressible circulant dans un conduit élastique, les échanges énergétiques dus à sa propagation se font essentiellement au niveau de la paroi (et non pas à l'intérieur de la masse sanguine). Ainsi, l'épaisseur et les qualités de la paroi artérielle, ainsi que le diamètre des vaisseaux sont les déterminants majeurs de la vélocité de l'onde de pouls. La relation entre la VOP et la pression artérielle, la tension pariétale, la distensibilité et le volume vasculaire a été donnée par Bramwell, Downing et Hill sur segments de carotide ex vivo (31).

Plusieurs modèles mathématiques ont permis ensuite la formalisation de ces résultats expérimentaux et ont abouti aux équations de Moens-Korteweg et de Bramwell-Hill, permettant une approximation correcte de la VOP:

i) Equation de Moens-Kortwezg : $VOP^2=E*h/2r*\rho$, h étant l'épaisseur de la paroi, r le diamètre intérieur de l'artère, ρ la densité du sang, et E le module élastique ($E=\Delta P*D/h*\Delta D$), reflet du rapport entre la contrainte et la déformation. Bergel a proposé une équation corrigée, qui tient compte du rapport entre la contrainte longitudinale et transverse de Poisson (σ), qui est spécifique pour un matériel donné et qui pour les artères est proche de 0,5. L'équation dévient : $VOP^2=E*h/2r*\rho*(1-\sigma^2)$. (32)

ii) Equation de Bramwell-Hill : $PWV^2=\Delta P*V/\Delta V*\rho$ où ΔP et ΔV expriment les variations de la pression et du volume. Cette équation permet le calcul simple de la VOP, dont le carré est inversement proportionnel à la distensibilité $VOP^2=1/D\rho$ (33).

L'onde de pouls connaît un changement progressif de son amplitude et de sa forme, au fur et à mesure de son éloignement du cœur et de son arrivée dans la circulation périphérique. Elle connaît une amplification, due essentiellement aux ondes réfléchies, ce qui fait que les pressions systolique et pulsée sont plus élevées dans les artères périphériques. Cette amplification diminue avec l'âge.

### 1.2.4. Le retour précoce des ondes de réflexion.

L'onde de pression aortique est due à la sommation de 2 ondes, l'une incidente provenant du cœur (et en relation avec l'éjection systolique), l'autre réfléchie et provenant de la périphérie (naissant surtout à l'origine des artérioles résistives). Normalement, la sommation de ces deux ondes se fait en diastole, permettant un maintien adéquat de la PAD et surtout une bonne perfusion coronaire (laquelle se fait en diastole). L'amplitude des ondes de pression augmente depuis l'aorte vers les artères périphériques, avec un gradient nommé « amplification de la pression artérielle ». À partir de la cinquantaine et surtout chez l'hypertendu, cette onde de réflexion revient plus rapidement vers le cœur durant la systole, à cause essentiellement de l'augmentation de la VOP (27).

L'arrivée précoce des ondes de réflexion au niveau de l'aorte et des autres artères centrales entraîne non seulement un défaut de perfusion coronaire mais aussi une augmentation supplémentaire du pic de pression systolique, et par conséquent accentue l'augmentation de la PAS, déjà augmentée par la diminution de la distensibilité artérielle. De plus, l'arrivée précoce de ces ondes de réflexion chez le sujet âgé entraîne une disparition de l'amplification de la PAS entre l'aorte et les artères périphériques, telle qu'on peut observer chez le sujet jeune. En effet chez ce dernier, les PAS et PP centrales sont bien inférieures aux pressions périphériques; l'arrivée rapide et précoce des ondes de réflexion au niveau central chez le sujet âgé augmente davantage la pression centrale et entraîne l'égalisation des pressions systolique et pulsée sur la totalité de l'arbre artériel. Dans ces mêmes conditions, l'onde systolique de réflexion s'oppose à l'éjection ventriculaire et favorise le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche ainsi que l'insuffisance cardiaque (18). En conséquent, l'amplitude de l'onde de pression systolique augmente avec l'âge (de 91.3% pour la carotide, 67.5% pour la radiale et 50.1% pour la fémorale entre la première et la huitième décade de vie, alors que l'amplitude des ondes diastoliques diminue (34).

## 1.3 Conséquences cliniques et épidémiologiques du vieillissement artériel

Ces altérations hémodynamiques, qui se produisent au cours du vieillissement artériel, ont des conséquences cliniques majeures, étant responsables de plusieurs maladies cardiovasculaires dont la prévalence augmente de façon très significative avec l'âge : HTA systolique, hypertrophie ventriculaire gauche, maladie coronaire, troubles de rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux et insuffisance rénale (35, 36). En effet, il y a des conséquences physiopathologiques du vieillissement artériel, à la base de ces

conséquences cliniques. La rigidité artérielle et la fibrose cardiaque rendent inefficace le **couplage cœur vaisseaux.** L'augmentation de la VOP est associée de façon indépendante avec l'altération de la fonction systolique et diastolique (37). Ainsi, une rigidité artérielle augmentée entraîne une augmentation du risque cardio-vasculaire, avec HTA systolique, hypertrophie ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque (27). Par le biais de l'augmentation de la PAS, avec augmentation de la stimulation pulsatile des structures vasculaires, la conséquence à long terme est **l'altération de la microcirculation**, responsable d'une ischémie chronique et d'altérations tissulaires notamment au niveau rétinien, cérébral (38) et rénal (39, 40).

Les altérations artérielles liées à l'âge jouent un rôle important dans le risque vasculaire cérébral et le développement des démences vasculaires. Elles semblent être impliquées dans la genèse de certaines démences dégénératives de type Alzheimer (41). Plusieurs études ont montré une relation entre la rigidité artérielle, les calcifications vasculaires et l'ostéoporose.

Depuis **2003, les recommandations américaines (JNCP)** sur la prise en charge de l'HTA (42) ont suggéré que la PP pourrait être un facteur de risque indépendant, et que des études thérapeutiques devraient être réalisées pour évaluer les bénéfices de la réduction de la PP en terme de morbidité et mortalité cardiovasculaire, en particulier chez la personne âgée de plus de 60 ans (28).

**1.3.1. Le rôle pronostique de la pression pulsée** a été évalué dans plusieurs études cliniques et épidémiologiques. La pression pulsée était prédictrice d'AVC (43, 44), d'infarctus du myocarde (45) et de dégradation de la fonction rénale (46). La PP, mieux que la PAS ou la PAD, est prédictrice de maladie coronarienne, le risque étant cliniquement significatif à partir de valeurs supérieures à 65 mmHg par rapport aux sujets ayant des valeurs de PP basses (47-51). Chez les patients hypertendus de 60 ans et plus ayant une HTA systolique isolée, la PP est significativement associée au décès cardiovasculaire (52). Ceci a été confirmé dans une méta-analyse au cours de laquelle sept essais thérapeutiques chez des sujets âgés ont été analysés (EWPHE, HEP, MRC1, MRC2, SHEP, STOP, Syst-Eur). Elles montrent que la PAS et la PP (mais pas la PAD) sont des facteurs prédictifs de la mortalité cardiovasculaire (53). Des valeurs seuil de risque de PP ont été proposées, notamment le chiffre de 65 mmHg (49). Mais la mesure de la PA périphérique, au niveau de l'artère brachiale, la seule accessible jusqu'à présent par des moyens non invasifs, ne reflète pas de façon fidèle l'importante augmentation de ce paramètre au niveau des gros troncs artériels centraux, telle qu'on peut la

rencontrer chez les personnes âgées.

**1.3.2. La mesure de la pression centrale et l'évaluation des ondes de réflexion** ont montré leur intérêt en tant que prédicteurs cardio-vasculaires. La valeur prédictive de la pression centrale a été prouvée en grandes populations (54). Il a été démontré que la pression artérielle centrale prédit mieux le risque cardio-vasculaire par rapport à la pression artérielle périphérique, mesurée au niveau des artères du membre supérieur (55-57). Le calcul de l'**index d'augmentation** (AI, rapport entre l'augmentation de la Pression Artérielle due à l'onde de réflexion et la Pression Pulsée) a également prouvé son intérêt pour la prédiction du risque cardio-vasculaire (58). L'index d'augmentation semble mieux adapté pour la prédiction du risque cardio-vasculaire chez le sujet jeune que chez le sujet âgé (59). L'analyse de la **pléthysmogramme digitale** (SDPTG) s'est montrée intéressante pour l'évaluation de la rigidité artérielle. Les déterminants majeurs de la SDPTG sont l'âge, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie et la sédentarité (60). Elle semble tout à fait adaptée pour l'évaluation du risque vasculaire (61, 62).

**1.3.3. Actuellement, la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) est considérée comme la méthode la plus fiable** pour la mesure de la rigidité artérielle et du risque cardiovasculaire. Les **recommandations des Sociétés Européennes d'HTA et de Cardiologie de 2007** reconnaissent pour la première fois le rôle indépendant de la VOP dans le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire, et mettent les bases d'une utilisation clinique de cette mesure pour la précision du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus, ainsi que chez d'autres patients ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire (63).

La VOP est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (64), plus puissant que les chiffres de PAM, de PAS et de PP (65). Cette relation a été démontrée dans la population générale, mais également dans des sous-groupes de patients, notamment chez des diabétiques, des hypertendus, des coronariens, des sujets très âgés et des patients en hémodialyse (66-70). Une VOP augmentée est prédicteur d'une cardiopathie ischémique (71) et d'une macro-angiopathie carotidienne (72, 73). De même, une augmentation de la VOP prédit un risque augmenté de décès cardiovasculaire (65, 74) mais également un risque cérébro-vasculaire (73, 74). Une augmentation de la rigidité artérielle peut être révélée par une VOP augmentée, chez

les patients ayant un risque élevé de développer un diabète, dés le stade pré clinique (75).
Par ailleurs, la VOP est considérée comme un marqueur précoce d'athérosclérose. Ainsi, l'évaluation du risque selon les équations de Framingham permet de montrer que celui-ci est linéairement corrélé à la seule mesure de la VOP (67). Chez le diabétique, l'augmentation de la VOP aortique est associée de façon indépendante avec la présence d'une microangiopathie cérébrale (35), d'une rétinopathie (76) ou d'une neuropathie périphérique (77).

**1.3.4. L'évaluation des altérations morphologiques et fonctionnelles par échographie et écho Doppler vasculaires** (72, 78). Les méthodes ultrasonores d'imagerie vasculaire (échotomographie) permettent d'observer les altérations fines de la paroi artérielle et la plaque d'athérosclérose, ainsi qu'une mesure de l'**épaisseur du complexe intima media (EIM)**. Actuellement, il est bien connu que le diamètre et la section des artères diminuent progressivement du cœur vers la périphérie. En revanche, le rapport entre l'épaisseur de la paroi artérielle et le diamètre de l'artère augmente avec la distance par rapport au cœur. Cette augmentation est plus importante chez le sujet âgé. La **mesure des indices de résistance** (IR) (79) est une méthode utilisée comme un des marqueurs de l'athérosclérose au niveau des artères rénales. La mesure des indices de résistance aurait la capacité de refléter, en cas d'augmentation symétrique, les résistances circulatoires périphériques (80), ainsi que, probablement, une capacité de détection des microangiopathies (81). Il existe une corrélation entre l'élévation des indices de résistance et le risque vasculaire (82). Dans les artères rénales, les indices de résistance augmentent avec l'âge, la présence de facteurs de risque vasculaire et la présence d'événements vasculaires cliniques (83, 84). Les IR sont corrélés avec la PAS et la PP, l'influence de la rigidité artérielle sur l'augmentation des IR pouvant être discutée (81). Les IR seraient sensibles à la modification des facteurs de risque (85).
Au niveau supra-aortique la méthode n'est pas encore standardisée, et on ignore le rapport entre la valeur des indices de résistance et la rigidité artérielle augmentée. Toutefois, un rapport entre l'élévation des indices de résistance et l'état global de vieillissement artériel est vraisemblable. Les IR carotidiens ont tendance à augmenter avec l'âge (86). Néanmoins, à notre connaissance, la dépendance des IR de l'âge a été étudiée uniquement chez les enfants (87). Les artères carotides internes ont des propriétés ultrasonographiques proches de celles des artères rénales, avec un lit d'aval de basse résistance et des indices de résistance quasiment constants (88), et ce du fait de l'autorégulation du flux sanguin intracérébral, avec intervention non negligeable de la fonction endothéliale (89). Une publication fait état d'une

moindre variabilité intra- et inter-examinateurs, ainsi qu'entre les deux côtés, des indices de résistance carotidiens par rapport à la mesure de l'IMT (82). Cependant peu d'études tiennent compte des IR au niveau cérébral, les désavantages de cette technique prévalant dans le choix des différents auteurs: dépendance serrée de la fraction d'éjection, du rythme cardiaque, des éventuelles sténoses d'amont et d'aval, ainsi que de l'importante variabilité en cas de troubles du rythme cardiaque.

## 2. ACCELERATEURS DU VIEILLISSEMENT ARTERIEL. DETERMINANTS DE LA RIGIDITE ARTERIELLE

Ces manifestations observées au cours du vieillissement sont plus marquées chez les sujets ayant un vieillissement artériel accéléré. Ainsi, si l'**âge chronologique** est un déterminant majeur de la rigidité artérielle, des **déterminants génétiques et environementaux** peuvent accélérer ou ralentir le vieillissement artériel. Trois **conditions pathologiques** ont un rôle prédominant dans le vieillissement artériel : le diabète, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. D'autres facteurs ou conditions (fréquence cardiaque, apport de sel, activité physique, etc.) peuvent influencer l'apparition plus ou moins précoce des modifications liées au vieillissement.

### 2.1 Rôle du diabète, de l'HTA et de l'insuffisance rénale

**2.1.1. Le diabète** est un déterminant majeur du vieillissement artériel accéléré, et d'une augmentation de la rigidité artérielle (90-92). Le diabète accélère de façon significative, dés les stades précoces, la rigidité de l'aorte et des autres gros troncs artériels (66, 71, 75, 93-95). Cette accélération s'opère de façon indépendante par rapport aux autres facteurs de risque vasculaire (96), ce qui explique la présence d'une élévation quasi constante de la PAS et de la PP chez le diabétique. La valeur moyenne de la glycémie sanguine est corrélée avec la VOP (97).

La formation des produits finaux de la glycation non-enzymatique (AGEs) chez le diabétique semble contribuer à la fois à la rigidité des tissus cardiovasculaires et à l'élévation du stress oxydant lors du vieillissement. Ainsi, les pontages inter- et intramoléculaires (crosslinks) de l'élastine et du collagène, conséquence directe de la glycation non-enzymatique, sous

dépendance d'amine oxydases (lysyl oxydase, SSAO semicarbazide-sensitive amine oxydase, cette dernière intervenant essentiellement en contexte inflammatoire) conditionnent également le comportement élastique de la paroi, en particulier au niveau des artères centrales, élastiques (98-100).

**2.1.2. L'HTA** est également considérée comme un accélérateur du vieillissement artériel (101, 102). L'augmentation de la pression artérielle (PA) diminue directement, par mécanisme physique la distensibilité artérielle, en augmentant la pression de distension. Néanmoins les propriétés élastiques intrinsèques de la paroi artérielle sont peu ou pas modifiées chez les hypertendus jeunes par rapport aux normotendus du même âge. La persistance d'une HTA chronique va progressivement altérer la structure artérielle et aura comme conséquence une augmentation du module élastique et une aggravation de la rigidité artérielle. Ceci est observé essentiellement chez les hypertendus vieillissants. Le phénomène s'explique à la fois par l'augmentation de la pression de distension (comme pour les hypertendus les plus jeunes) et par la modification des propriétés élastiques intrinsèques par altération des propriétés mécaniques de la paroi artérielle. La conséquence est une accentuation de l'augmentation de la PAS ainsi qu'une relative diminution de la PAD. Une analyse de la cohorte de Framingham a montré que l'élévation de la PAS et la diminution de la PAD avec l'âge, notamment de la protodiastole, étaient beaucoup plus marquées chez les sujets présentant préalablement une HTA systolo-diastolique (103). Dans une étude longitudinale il a été démontré que l'évolution de la rigidité artérielle avec l'âge était deux fois plus importante chez les sujets hypertendus que chez les normotendus (19). Ces résultats conduisent à la conclusion qu'à long terme l'HTA systolo-diastolique est un accélérateur du vieillissement artériel et de l'aggravation de la rigidité des GTA.

**2.1.3. L'insuffisance rénale** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou d'insuffisance rénale en phase terminale, les maladies cardiovasculaires restent la cause principale de décès. Environ 80 % de ces patients meurent prématurément de maladies cardiovasculaires avant même que leur insuffisance rénale n'atteigne sa phase terminale (104). Comparée à la population générale, l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique ou en phase terminale, est causée en partie par une prévalence supérieure des facteurs de risques cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète et un manque d'activité physique

(105). Cependant la prévalence de ces facteurs de risque dans la population d'insuffisants rénaux n'explique pas intégralement l'augmentation de leur mortalité. Ces dernières années il a été démontré que la mortalité cardiovasculaire chez les patients sous hémodialyse est associée à la structure et au fonctionnement des grosses artères (74, 106). Plusieurs travaux ont montré une augmentation de la rigidité artérielle chez les patients urémiques (107-109). Une association entre la rigidité artérielle et la réduction de la clearance de la créatinine a été démontrée chez des sujets ayant une insuffisance rénale, même modérée (110). L'augmentation de la rigidité aortique est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez l'urémique (55, 74, 106, 111). Ainsi, la VOP aortique (74, 112) et l'AI (106) se sont avérés être des marqueurs indépendants de la morbidité et de la mortalité chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale en phase terminale, indépendamment des autres facteurs connus pour affecter l'issue de la maladie. Chez ces patients, pour chaque augmentation de l'AIx de 10%, le risque de mortalité cardiovasculaire et de mortalité générale augmente d'environ 50%, et pour chaque augmentation de la PWV de 1 m/s il y a une augmentation de 39% de la mortalité totale corrigée. Plus important encore, ces associations s'avèrent indépendantes des autres facteurs de risques connus, y compris de la pression artérielle brachiale (106). La rigidité artérielle de l'urémique est partiellement réversible sous traitement antihypertenseur (113).

**2.2 Rôle des facteurs constitutionnels et génétiques.** Les déterminants génétiques peuvent accélérer ou ralentir le vieillissement artériel (114-116). Ils peuvent influencer le vieillissement artériel à différents niveaux: par l'augmentation de la pression artérielle, par une prédisposition à développer des troubles métaboliques et hémodynamiques conduisant à des altérations artérielles, ou par l'augmentation de la vulnérabilité de la paroi aux effets de l'âge et des autres facteurs de risque (117-120). Des déterminants génétiques du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) pourraient être impliqués dans l'initiation et le développement de la rigidité artérielle (121). En effet, ce système joue un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire, dans la croissance et dans la prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi que dans la production de protéines de la matrice extra-cellulaire. Plusieurs éléments indiquent une influence significative de plusieurs gènes codant pour des protéines du système RAA (enzyme de conversion de l'angiotensine, récepteur AT1, aldostérone) dans le développement de la rigidité aortique (122).

Dans certaines études, une augmentation de la rigidité artérielle a été retrouvée chez les

parents asymptomatiques de premier degré des patients hypertendus, amenant à des interrogations au sujet de l'éventuelle présence précoce, constitutionnelle, d'anomalies de la paroi artérielle chez les patients susceptibles de développer une HTA (123).

### 2.3. Rôle d'autres facteurs hémodynamiques et environnementaux

**2.3.1. La fréquence cardiaque (FC).** L'amplitude du signal cyclique est représentée par la pression pulsée, alors que sa répétition est représentée par la fréquence cardiaque. Ainsi, la FC est l'autre déterminant majeur de la contrainte pulsatile. Par ailleurs, l'augmentation de la fréquence cardiaque est le témoin d'une hyperactivité sympathique, laquelle peut, dans certains cas, avoir des effets négatifs sur le système cardiovasculaire et notamment sur la circulation coronaire (30). Ainsi, il a été démontré sur des grandes séries qu'une fréquence cardiaque augmentée était associée à une augmentation de la mortalité, notamment cardio-vasculaire (124-126). Il existe une relation linéaire entre l'augmentation de la mortalité et l'augmentation de la fréquence cardiaque à partir des fréquences basses jusqu'aux tachycardies supérieures à 100 b/min (126). A noter une influence différente selon le sexe. Chez l'homme, l'augmentation du risque cardiovasculaire pour une augmentation de la fréquence cardiaque de 20 b/min était similaire au risque résultant d'une élévation de la PAS de 20 mmHg. Cette relation n'a pas été observée chez la femme (126).

Des études expérimentales et cliniques ont montré qu'une fréquence cardiaque accélérée était un déterminant indépendant de modifications structurales et de rigidité des GTA. La relation positive entre la FC et la rigidité artérielle a été démontrée tant en transversal qu'en longitudinal. Les études montrent qu'une élévation chronique de la FC contribue à l'altération des artères et à la progression des lésions athéroscléreuses (127). Une FC élevée est un des facteurs prédictifs les plus puissants d'accélération de la vitesse de l'onde de pouls sur une période de 6 ans, en particulier chez l'hypertendu (19), les sujets hypertendus ayant une FC> 80 bpm présentant une augmentation de la rigidité artérielle 5 fois supérieure à celle des sujets ayant une FC<60 b/min). Dans notre étude transversale destinée à l'élaboration de normes, et présentée dans ce travail, chez les sujets normotendus non traités, non diabétiques et normoglycémiques, situés dans une même tranche d'âge (60 à 75 ans), les plus importants déterminants d'une rigidité artérielle augmentée sont l'IMC et la fréquence cardiaque. Ainsi, une FC élevée pourrait être un déterminant du vieillissement accéléré des artères et aurait des effets délétères sur le devenir des patients.

**2.3.2. Les effets de la dyslipidémie, des altérations du métabolisme lipidique et de la distribution de la masse grasse sur la rigidité artérielle ; le syndrome métabolique**.

Les effets de la dyslipidémie biologique (augmentation du taux sanguin du cholestérol total, de ses fractions, ou des triglycérides) ne sont pas unanimement reconnus et ne semblent pas être d'une importance majeure en tant que déterminant de la rigidité artérielle (19, 71, 90, 128, 129), contrairement à leurs actions majeures sur l'athérome (130).

Le **syndrome métabolique** est défini par l'association d'une obésité abdominale, de faibles taux de cholestérol HDL, des taux élevés de triglycérides, d'une hypertension et d'une glycémie élevée. Il existe des relations entre l'existence d'un syndrome métabolique et le développement d'une rigidité accrue de l'aorte et des autres GTA (131, 132). La présence du syndrome métabolique induit une augmentation de la rigidité artérielle chez les hypertendus non traités indépendamment de l'âge et de la PAS (133). L'augmentation de la rigidité artérielle, présente dans le syndrome métabolique est efficacement évaluée par mesure de la VOP, mais pas de l'AI (134). Par le biais de la production d'adipokines, il existe une réaction inflammatoire (135) qui participe à l'accélération de la fibrose et à la formation d'athérome, avec une augmentation du risque cardio-vasculaire (136), ayant en autre un effet indépendant d'augmentation de la rigidité artérielle (137, 138).

**2.3.3. Les apports sodés et l'influence d'autres minéraux.** Les apports de sodium jouent un rôle majeur dans l'accélération du vieillissement artériel. Il a été démontré que l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'âge était plus marquée dans les populations ayant une forte consommation en NaCl que dans celles qui avaient l'habitude d'en consommer de faibles quantités, la réduction de la consommation en sel semble avoir comme conséquence une diminution de la rigidité artérielle (139, 140). La consommation actuelle de sodium, dans la majorité des pays industrialisés, est largement supérieure à celle recommandée : 3000-4500 mg/j vs. 1500 mg/j (141). L'équilibre de la PA est difficile en condition d'apport excessif de sel, un apport de sodium supérieur à 100 mmol/j étant associé à une augmentation de la PAS de 2,3 mmHg (142).

Pour les normotendus une diminution importante de l'apport de sel est responsable d'une faible diminution de la pression artérielle (diminution d'1mmHg de la PAS per 100 mmol diminution d'apport de sodium). Pour les patients hypertendus d'âge moyen, l'effet de la

restriction de sel est plus importante (diminution de 6.3mmHg de la PAS per 100 mmol diminution d'apport de sodium quotidien) (143).
Les régimes riches en potassium et magnésium entraînant une diminution de la PA ainsi qu'une réduction du risque d'AVC. La réduction est particulièrement importante chez l'hypertendu et chez les sujets prenant des traitements diurétiques motivant une supplémentation en potassium (144), étant plus discutable chez le volontaire sain, comme c'était le cas dans l'étude des infirmières Américaines. Dans cette dernière étude, la consommation quotidienne de faibles quantités de calcium diminuait la PA et le risque d'AVC ischémique. Toutefois, l'effet protecteur n'était pas retrouvé pour des quantités de calcium supérieures à 600 mg/j (145).

**2.3.4. Le tabagisme** n'a pas d'effet majeur durable sur la rigidité des gros troncs artériels ni sur les propriétés mécaniques des GTA (90, 146). Néanmoins, le tabagisme augmente de façon aigue la rigidité artérielle et la vitesse des ondes de réflexion, y compris chez les fumeurs chroniques (147-149). Ses effets aigus sur le tonus sympathique et sur la pression artérielle entrainent une augmentation transitoire de la rigidité artérielle (147). Un effet durable d'augmentation de la rigidité de l'aorte sous l'effet du tabagisme chronique peut être discuté (150). En revanche, le tabagisme, comme la dyslipidémie, sont parmi les responsables majeurs de la maladie athéromateuse, le grand tabagisme étant un indicateur d'athérosclérose carotidienne plus puissant que l'âge et que la pression artérielle systolique (RR x2 après 20 ans et x3,5 après 40 ans d'intoxication tabagique (151).

**2.3.5. L'activité physique** est un autre facteur environnemental qui semble influencer de façon significative la rigidité des gros troncs artériels (152). Il a été démontré que la sédentarité était associée à une augmentation significative de la rigidité artérielle avec l'âge. Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer cette association entre l'activité physique et la rigidité artérielle. La pratique d'activités physiques chez le senior permet de baisser la pression artérielle (153), d'améliorer le profil glucidique et lipidique (154, 155) et de réduire le poids ainsi que la rigidité artérielle (156). L'activité physique réduit également le tonus sympathique et la fréquence cardiaque. Ainsi, l'activité physique influencerait plus ou moins directement l'ensemble des facteurs qui modulent la rigidité artérielle chez la personne âgée. La promotion de la pratique d'une activité physique régulière pourrait avoir une place considérable dans la prévention du vieillissement artériel accéléré, du risque cardio-vasculaire

et dans l'amélioration de l'équilibre de l'HTA (157). L'exercice physique constant et prolongé a un effet protecteur contre les AVC (158).

### 2.4. Influence de l'âge

La rigidité artérielle augmente de façon continue avec l'âge (19, 90)**.** Cette augmentation est observée tout âge confondu, mais elle est accélérée aux âges les plus avancés. Ainsi, la courbe rigidité -âge est mieux exprimée par un modèle quadratique que par un modèle linéaire (159). L'accélération de l'augmentation de la rigidité artérielle après l'âge de 60 ans est observée tant chez les sujets indemnes de pathologie que chez les hypertendus (19) et elle est concordante avec l'observation épidémiologique d'une augmentation importante de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires dans cette tranche d'âge (103). Ainsi, l'évaluation de la rigidité artérielle dans une population âgée pourrait être plus importante par rapport aux populations plus jeunes, d'une part en raison de l'importance d'une activité de prévention dans ce type de population particulièrement touchée par les événements cardio-vasculaires, et d'autre part par la vraisemblable variabilité des déterminants du risque vasculaire avec l'âge.

Les déterminants énumérés ici sont, eux-mêmes, fort influencés par l'âge. Leur influence dans l'augmentation de la rigidité artérielle serait aussi importante que le facteur «âge»? D'où notre choix d'étudier les déterminants de la rigidité artérielle chez le sujet âgé non institutionnalisé et en bon état de santé apparente. Une étude que nous avons réalisée précédemment dans le cadre du DEA de Bioingénierie Biomatériaux au Centre de Médecine préventive de Nancy (90) concernait une population de 221 sujets âgés de plus de 60 ans ambulatoires. Cette étude montrait qu'il n'y avait pas de corrélation entre la PAS radiale et la présence d'un diabète, ainsi que l'absence d'influence de la dyslipidémie sur la rigidité artérielle; on retrouvait une pente plus abrupte d'augmentation de la VOP avec l'âge après 60 ans par rapport aux populations plus jeunes. Dans cette étude, même à des âges avancés la rigidité artérielle des hommes était plus importante que celle des femmes à âge identique, alors que dans cette population on se situe, pour les femmes, bien après la ménopause. Dans cette étude nous avons confirmé que, hormis l'âge, les plus importants déterminants de la VOP centrale chez le sujet âgé étaient l'HTA et le diabète. En particulier, le fait d'avoir un diabète, indépendamment de son type et de son équilibre, ajoute dix ans d'âge artériel (90).

## 3. RIGIDITE ET VARIABILITE DE LA PRESSION ARTERIELLE (HTO ET ANESTHESIE)

La rigidité artérielle augmentée participe à l'altération des mécanismes de régulation de la variabilité de la PA. Ainsi, la sensibilité du baroréflexe est inversement corrélée avec l'âge, et étroitement corrélée avec la présence d'une rigidité artérielle augmentée (160). Par conséquent, l'augmentation de la rigidité artérielle est associée à une instabilité de la pression artérielle, avec hypotension orthostatique, pathologie particulièrement fréquente chez le diabétique, l'insuffisant rénal et le sujet âgé.

Chez le sujet âgé, on assiste à une instabilité de la pression artérielle avec les changements de position, l'alimentation et les efforts physiques. Ce phénomène semble être lié en partie à une baisse de sensibilité des barorécepteurs. Ainsi, l'augmentation avec l'âge de la rigidité artérielle semble participer significativement aux troubles de la régulation de la pression artérielle lors des changements de position, tels que observés fréquemment dans une population âgée. La rigidité artérielle est significativement plus élevée chez les sujets âgés ayant une hypotension orthostatique, et significativement corrélée avec l'importance de la chute tensionnelle après lever, ainsi qu'avec l'atténuation de la réponse cardiaque aux modifications orthostatiques de la pression artérielle (161, 162). Ces dernières études suggèrent un rôle de premier plan des modifications de la paroi artérielle liées au vieillissement dans la genèse des troubles de régulation posturale de la pression artérielle.

L'hypotension au cours de l'induction anesthésique est un événement fréquent, dont la fréquence est augmentée chez le sujet âgé, en rapport avec l'influence des médiateurs et des drogues sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le travail cardiaque (163, 164). Chez le sujet âgé le risque de diminution significative de la PAS nécessitant l'administration d'agents vasoactifs peut arriver à 25% et il est plus important chez le patient hypertendu (165), si bien que l'hypertension artérielle est considérée comme un facteur majeur de risque en anesthésie (166). Par ailleurs, les diabétiques et les insuffisants rénaux ont une sensibilité accrue aux catécholamines et au certains produits anesthésiques (167). Ainsi, ces catégories de patients sont souvent récusées pour des interventions chirurgicales.

Cependant l'évaluation en clinique des paramètres de la rigidité artérielle en tant que prédicteurs d'une réponse hémodynamique anormale en conditions inhabituelles, notamment en conditions opératoires, n'a pas encore montré son intérêt en pratique clinique courante.

Le risque d'instabilité tensionnelle, et le risque cardiovasculaire pourrait être accru chez les

individus ayant une rigidité augmentée. Selon les études animales, l'étude de la rigidité artérielle pourrait être intéressante pour l'évaluation du risque d'instabilité de la pression artérielle au cours de l'anesthésie (168). Les études humaines sont rares et ne concernent pas l'anesthésie générale, ni les méthodes de mesure consacrées comme fiables par les grandes études. L'étude de la rigidité artérielle n'a pas encore prouvé son intérêt dans la prédiction d'une instabilité hémodynamique au cours de la stimulation beta adrénergique (169). Les études cliniques intra opératoires évaluant l'intérêt de l'étude de la rigidité artérielle pour prédiction d'une instabilité hémodynamique lors de l'induction anesthésique ont des résultats contradictoires (170, 171). Cet aspect pourrait être expliqué, en autre, par l'âge plus jeune des populations utilisées, par rapport à l'âge des populations utilisées dans nos études.

## 4. PRINCIPALES METHODES D'EVALUATION DE LA RIGIDITE ARTERIELLE

### 4.1. La mesure de la pression pulsée périphérique (brachiale)

Elle se fait par calcul (PAS –PAD), après mesure de la pression artérielle périphérique par une des méthodes classiques (notamment sphygmo-manométrie automatisée ou manuelle par la méthode de Korotkow). Elle est la plus simple méthode d'évaluation de la rigidité artérielle, intéressante par ceci car accessible à tous. De coût très réduit, une fois qu'on a noté son peu de précision, la méthode peut être appliquée pour dépistage de masse. La mesure de la pression pulsée a déjà montré son intérêt clinique en grandes populations (50, 52, 53), et a fait la première, parmi les méthodes d'évaluation de la rigidité artérielle, l'objet de recommandations concernant la prise en charge de l'HTA (42).

### 4.2 Méthodes d'analyse de l'onde de pouls et de mesure de la pression centrale

Chacune des composantes du pouls artériel peut être analysée par une méthode non invasive différente, permettant l'évaluation de la rigidité artérielle: l'onde de pression peut être mesurée par tonométrie, la variation du diamètre peut être mesurée en Doppler ou par techniques de radiofréquence et l'onde de flux peut être mesuré par Doppler et écho Doppler, alors que la VOP peut être mesurée directement à l'aide de mécano transducteurs.

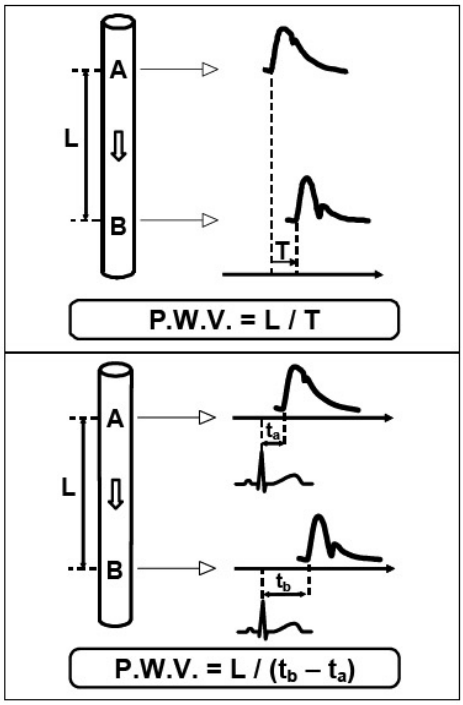
### 4.2.1. La vélocité de l'onde du pouls (VOP).

Elle est un indice global de la rigidité artérielle parfaitement validé et reproductible, adapté au dépistage de masse des patients à haut risque cardiovasculaire. Les ondes de pression (ou bien les ondes de vitesse sanguine) sont enregistrées sur deux segments artériels et la distance qui sépare ces deux segments est mesurée. Ils existent différents types d'approche pour la mesure non-invasive de la VOP, selon l'utilisation de mécano transducteurs trans-cutanés (système Complior®) ou de tonomètres trans-cutanés (SphygmoCor®, PulsePen®). Une approche indirecte de l'étude de la VOP est appliquée par le système PulseTrace®.

i) Le système **Complior®** (172). La mesure de la VOP est basée sur une technique reproductible et simple à réaliser. La VOP carotido-fémorale est mesurée à l'aide de deux capteurs mécaniques: l'un est placé au niveau de l'artère carotide commune et l'autre au niveau de l'artère fémorale commune du même côté. Les deux ondes de pression sont ainsi enregistrées simultanément, par voie transcutanée. Les mécano-transducteurs détectent l'onde de pouls et génèrent un signal proportionnel. Le logiciel associé à l'appareil permet l'identification des ondes de pouls aux sites proximal et distal, ainsi que le calcul du délai entre les deux, équivalent au temps nécessaire à l'onde de pouls pour parcourir la distance entre les deux sites. La VOP est calculée comme étant le temps séparant les pieds de deux ondes de pression divisé par la distance entre les deux points de mesure (figure 1). Elle est calculée après analyse de 10 cycles cardiaques. Le système Complior est actuellement le plus utilisé (173), et une grande partie des études épidémiologiques et de suivi ont été réalisées en utilisant Complior®. La mesure a prouvé sa reproductibilité et son applicabilité en grandes populations.

ii) **Les tonomètres**, appareils **Sphygmocor®** (34, 174) et **PulsePen®** (175), sont utilisés à la fois pour l'analyse des ondes de réflexion ainsi que pour mesurer la VOP. Pour la VOP, on enregistre successivement l'onde de pression en proximal (carotide commune, sous angulo-mandibulaire ou sus claviculaire) et distal (fémorale commune au niveau inguinal, pour la VOP aortique, tibiale postérieure, pédieuse ou radiale, pour la VOP périphérique). Les deux ondes sont synchronisées au tracé ECG. Leur rapport avec l'onde R permet ensuite le calcul du temps nécessaire à l'onde de pouls pour parcourir la distance entre les deux sites (figure 1).

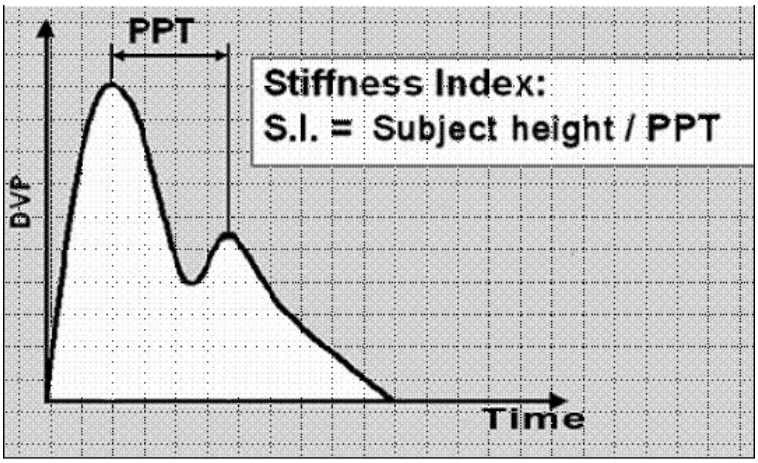
***Figure 1:*** *Représentation des deux méthodes de mesure de la VOP. En haut (Complior), la VOP est calculée comme le rapport entre la distance L entre les deux sites de mesure de l'onde de pouls et l'intervalle de temps entre les pieds des deux ondes de pouls, obtenues simultanément aux deux sites. En bas (PulsePen) la VOP est calculée comme rapport entre la distance entre les deux sites et le temps de transit de l'onde de pression, obtenu par soustraction du délai de temps entre l'onde R de l'ECG et le pied de l'onde de pression carotidienne du délai de temps entre l'onde R de l'ECG et le pied de l'onde de pression fémorale (figure mise à notre disposition par le dr. Paolo Salvi).*




Pour la mesure de la VOP carotido-fémorale (qui correspond essentiellement à la VOP aortique), ils existent deux approches principales de **calcul de la distance entre les deux sites**: soit la mesure directe de la distance, en ligne droite, avec un mètre rigide, soit en tenant compte de la conformation anatomique de la crosse aortique, en effectuant la soustraction de la distance entre la carotide et la fourchette sternale, de la distance entre la fourchette sternale et l'artère fémorale. L'utilisation de l'une ou de l'autre de ces méthodes de mesure, différente selon les écoles, donne des résultats très différents pour les valeurs de la VOP. Ainsi, **la méthode de mesure de la distance doit être décrite** lorsqu'on communique des valeurs de VOP.

iii) Le système **PulseTrace®** (176, 177) permet l'évaluation du pouls digital par photopléthysmographie (étude de la transmission de la lumière infra rouge). L'évaluation des ondes directes et réfléchies au niveau digital, après ajustement sur la taille de l'individu, permet le calcul d'indices de la rigidité artérielle par fonction de transfert, comme SI(DVP) ou SDPTG. Après le recueil de l'onde de pouls digitale, le logiciel fourni avec l'appareil permet l'identification du premier et du deuxième pic systolique (figure 2). L'index de rigidité artérielle (stiffness index, SI) est calculé comme rapport entre la taille de l'individu et l'intervalle de temps entre le premier et le deuxième pic systolique. Le paramètre SI à été considéré comme approximation de la VOP. La validation de ce système a été réalisée par rapport à la tonométrie transcutanée (177). La technique semble être moins adaptée par rapport à la VOP aortique pour l'évaluation du vieillissement artériel (178).

***Figure 2*** *calcul du SI, (approximation de la VOP) à partir de l'onde de pouls digitale mesurée avec le PulseTrace.*




**4.2.2. La mesure de la pression centrale et l'index d'augmentation AI.**

La mesure et l'analyse de l'onde de pression, par tonométrie d'applanation (179), s'appuie sur le principe d'applanation utilisé par les ophtalmologistes pour mesurer la pression intraoculaire. Lorsque la circonférence de l'artère est rendue plane par un capteur de pression plan (sonde crayon munie d'un quartz piézoélectrique à son extrémité), la pression enregistrée par le capteur, est égale à la pression transmurale. La mesure, notamment au niveau carotidien est bien corrélée avec la pression centrale aortique (180), et elle peut se substituer à celle-ci dans les études cliniques, en raison de la simplicité de la mesure et de son caractère non invasif.

L'**index d'augmentation** (AI) est un paramètre qui indique la précocité et la grandeur des **ondes de réflexion**. Il s'agit du rapport entre l'augmentation de la pression artérielle due à l'onde de réflexion et la Pression Pulsée. Par convention, il est négatif si l'onde réfléchie se superpose à l'onde directe après le pic systolique de l'onde directe, et il est positif si l'onde de réflexion se superpose à l'onde directe avant le pic systolique de l'onde directe, déterminant l'épaule de la courbe. Normalement, chez les sujets adultes, l'AI est inférieur à 15-20%, avec la courbe diastolique convexe. Chez les sujets âgés et les hypertendus, l'AI peut être supérieur à 40-50%, et la morphologie de la phase diastolique de la courbe est concave. Plusieurs appareils avec logiciels d'analyse de la courbe de la PA sont proposés actuellement : Les plus utilisés en Europe sont : **SphygmoCor®** (34) et **PulsePen®** (175). Le système PulsePen® utilise la courbe de pression carotidienne. Le système SphygmoCor® réalise une approximation de la pression centrale à partir de la pression radiale par calcul mathématique (fonction de transfert).

### 4.3. Méthodes échographiques d'analyse de la compliance et de l'onde de flux.

**4.3.1. La mesure de la distensibilité locale cross sectionnelle**. Elle repose sur la mesure simultanée des variations systolo-diastoliques du diamètre artériel et de la pression artérielle, ce qui permet de mesurer la distensibilité et la compliance sur un segment précis (181, 182). Pour la mesure des variations de diamètre on utilise un signal échographique (mode TM). Les dispositifs actuels permettent de suivre l'écho des deux parois vasculaires au cours du cycle cardiaque et d'évaluer les anomalies de la paroi avec une précision de l'ordre à 2,5 µm (183, 184). Plusieurs types de traitement de ce signal sont proposés, comme l'analyse analogique visuelle sur écran, ou l'analyse en radiofréquence. La technique s'est beaucoup développée ces dernières années après le développement du **système échotracking en haute définition,** utilisant la radiofréquence (181, 183, 185, 186). L'apparition notamment d'appareils fonctionnant sur des segments de 4 cm avec 128 lignes de radiofréquence permet d'analyser les contraintes longitudinales et les mécanismes de rupture de plaque (187). Elle est utilisée actuellement dans de grands essais cliniques et études épidémiologiques (111, 188). L'étude de la distensibilité locale a participé à l'explication des différences de progression de la rigidité artérielle avec l'âge entre les artères élastiques et musculaires (25). Cependant, la valeur de la rigidité locale pour la prédiction des événements cardio-vasculaires reste discutée (64). En effet, il s'agît de techniques complexes, d'interprétation difficile, nécessitant des

appareils  onéreux, et elles ne nous semblent pas adaptées à ce jour pour une application sur grande échelle en pratique clinique.

**4.3.2. L'échographie et l'écho Doppler** vasculaires (72, 78) permettent des mesures statiques et dynamiques du diamètre et de l'épaisseur artériels. Les méthodes ultrasonores d'imagerie vasculaire (échotomographie) permettent d'identifier, dans certains territoires artériels facilement accessibles (artères carotides, humérales et fémorales), des altérations fines de la paroi artérielle. Ainsi, les examens d'échographie carotidienne et fémorale permettent une mesure de l'**épaisseur du complexe intima media (EIM)**. De plus, les mesures de diamètre artériel avant, pendant et après occlusion peuvent mesurer la dilatation flux dépendante et **apprécier ainsi la fonction endothéliale**. La **mesure des indices de résistance** (79) est une méthode utilisée pour l'évaluation globale de la circulation rénale, mais leur rapport avec le vieillissement artériel et notamment avec l'augmentation de la rigidité artérielle reste à prouver.

## 5. NECESSITE DE VALEURS DE REFERENCE

Les dernières recommandations européennes de l'HTA ont ainsi proposé qu'une VOP supérieure à 12 m/ sec devrait être considérée comme une valeur anormalement élevée et associée à un risque cardiovasculaire accru (63). Ainsi, la mesure de la rigidité artérielle représente un acte majeur de prévention dans une population vieillissante, dans les conditions d'une bonne reproductibilité et d'un pourcentage important de réussite supérieur à 90% (71). Elle permettrait la mise en place de mesures thérapeutiques adaptées mieux controler le risque cardio-vasculaire. Il serait ainsi nécessaire de cibler des sous populations à haut risque, suite à des tests de dépistage, non invasifs et peu coûteux, appliqués dans la population générale. Parmi ceux-ci, la fiabilité de la mesure de la rigidité artérielle a été validée (70, 73, 172).

Néanmoins les chiffres de VOP sont encore assez différents en fonction de l'appareil et de la méthode utilisés. Ainsi, pour un même patient, l'évaluation de la VOP en tonométrie peut révéler des différences de jusqu'à 3 m/s selon l'appareil utilisé. D'autres appareils non invasifs de mesure de la VOP sont disponibles sur le marché, avec utilisation de l'ultrasonographie ou de la pléthysmographie. Les différences entre les appareils sont tellement importantes que, à notre avis, il faudrait envisager l'élaboration de normes par

appareil.

D’autre part, la méthode de mesure de la distance entre les deux sites (proximal et distal) de recueil de l’onde de pouls, n’est pas consensuelle selon les auteurs. Les deux méthodes les plus utilisées de mesure de cette distance font appel à une mesure en ligne droite (et non pas en suivant le relief du corps). Cependant une de ces méthodes propose que la distance directe entre les deux sites de mesure soit utilisée, alors que l’autre méthode de mesure de la distance, qui tient compte de la présence de l’arc aortique, propose le calcul de la distance par soustraction.

En conséquent, l’étude de la rigidité artérielle n’est pas encore utilisée en routine clinique. Dans une des études faisant l’objet de cette thèse, notre équipe a élaboré des normes de la VOP dans une population âgée. L’applicabilité en clinique de ces normes à été améliorée par la publication de l’étude comparative des valeurs de la VOP obtenues avec le PulsePen®, le Complior® et le PulseTrace®. La corrélation retrouvée entre le Complior et le PulsePen est remarquable pour les valeurs usuelles.

# B TRAVAUX

Trois articles font l'objet de cette thèse, et sont présentés dans les pages suivantes :

**I. Valeurs de référence de la VOP aortique chez le sujet âgé (**C. Alecu, C. Labat, A. Kearney-Schwartz, R. Fay, P. Salvi, L. Joly, P. Lacolley, H. Vespignani, A. Benetos : Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity In Elderly. ***J Hypertens, 2008***, 26:2207-12.)

**II. Étude comparative de trois méthodes d'évaluation de la VOP (**Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, **Alecu C**, Joly L, Benetos A. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. ***J Hum Hypertens. 2008,*** 22:669-77)

**III. La mesure de la VOP aortique en préopératoire chez le sujet âgé pourrait prédire la survenue d'une hypotension au cours de l'induction anesthésique. (C Alecu**, E Cuignet-Royer, PM Mertes, P Salvi, H Vespignani, H Bouaziz, A Benetos. Arterial Stiffness Assessment in Preoperative Anaesthetic Evaluation can Predict Hypotension During Anaesthesia Induction in the Elderly. Soumis ***Am J Hypertens***)

# I. Valeurs de référence de la VOP aortique chez le sujet âgé

## Introduction et objectifs de l'étude :

De nombreuses études ont démontré que l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) est associée à une augmentation de la morbi-mortalité dans une population générale (64, 70), et notamment chez le sujet âgé (68). Les dernières recommandations de l'ESH-ESC (63), proposent une valeur de 12m/s en tant que seuil pathologique à prendre en compte dans la prévention cardio-vasculaire, sans précision au sujet de l'appareil utilisé pour la mesure ni de la méthode pour la mesure de la distance. La valeur de 12m/s à été retrouvée avec SphygmoCor®en tant que 95$^{e}$ percentile à 70 ans dans une population d'Africains (174). Même si on prend en compte uniquement les mesures avec le Complior® (appareil le plus utilisé en Europe pour mesure de la VOP), les études ne sont pas consensuelles. La valeur de 10,6 m/s est retrouvée par Amar et al. comme 90$^{e}$ percentile dans sa population de sujets indemnes de traitement (172). Blacher et al. ont définit comme anormale une valeur supérieure à 13 m/s (67). Les valeurs sont très différentes avec d'autres appareils, notamment Fukuda, 10 m/s étant considéré comme seuil pour le risque cérébrovasculaire (189). Ainsi, la mesure de la VOP est encore peu utilisée dans la pratique clinique, essentiellement en raison d'un manque d'homogénéité des méthodes de mesure et d'un manque de valeurs de référence. Des valeurs seuil n'avaient pas encore été proposées pour le PulsePen, appareil plus récemment homologué par rapport aux autres, au décours d'une étude vs. méthode invasive (175), et utilisé déjà sur grande échelle en Europe, notamment pour évaluation du risque cardio-vasculaire chez le sujet âgé. L'objectif de notre étude était d'établir des normes de la VOP en utilisant le PulsePen et la mesure de la distance par soustraction, dans une population âgée ambulatoire en bon état de santé apparente.

## Patients et méthodes

**1. Population sélectionnée:** Nous allons décrire ici « in extenso » les modalités de sélection des populations pour cette étude. Cette description n'a pas été réalisée de façon détaillée dans l'article annexé, faute de place. Le **premier groupe** de patients a été constitué à l'occasion de l'étude occasionnée par notre DEA, au Centre de Médecine Préventive de Nancy (CMP) en 2005, avec l'aide logistique du Centre d'investigation clinique (CIC). Une évaluation clinique cardiovasculaire couplée avec la mesure de la VOP a été proposée à tous les consultants nés avant 1945, pendant trois mois, et réalisée chez ceux qui ont donné leur accord et signé un

consentement. Il s'agissait de patients volontaires des deux sexes, provenant de leur domicile, situé dans la région nancéenne majoritairement, et se rendant volontairement, par leurs propres moyens, suite à une invitation écrite, pour un bilan de santé gratuit au CMP. L'étude concernait donc des patients ambulatoires, en bon état de santé (voire sans suivi médical régulier), volontaires et intéressés par une démarche de prévention. D'ailleurs, un seul patient (sur 222) a refusé la réalisation de l'examen. Cette population a été identifiée par l'acronyme « CMP » au cours des analyses. Le **deuxième group** était similaire, et concernait des volontaires des deux sexes, se rendant au CIC de Nancy en 2005-2006 pour un bilan combiné cardio-vasculaire et osseux, suite une large campagne d'information réalisée par le CHU de Nancy et par le Département de Médecine Préventive de Luxembourg (étude ARTEOS). L'étude a permis le recrutement de 320 sujets ambulatoires en bon état de santé apparente, âgés de plus de 60 ans (150 femmes).

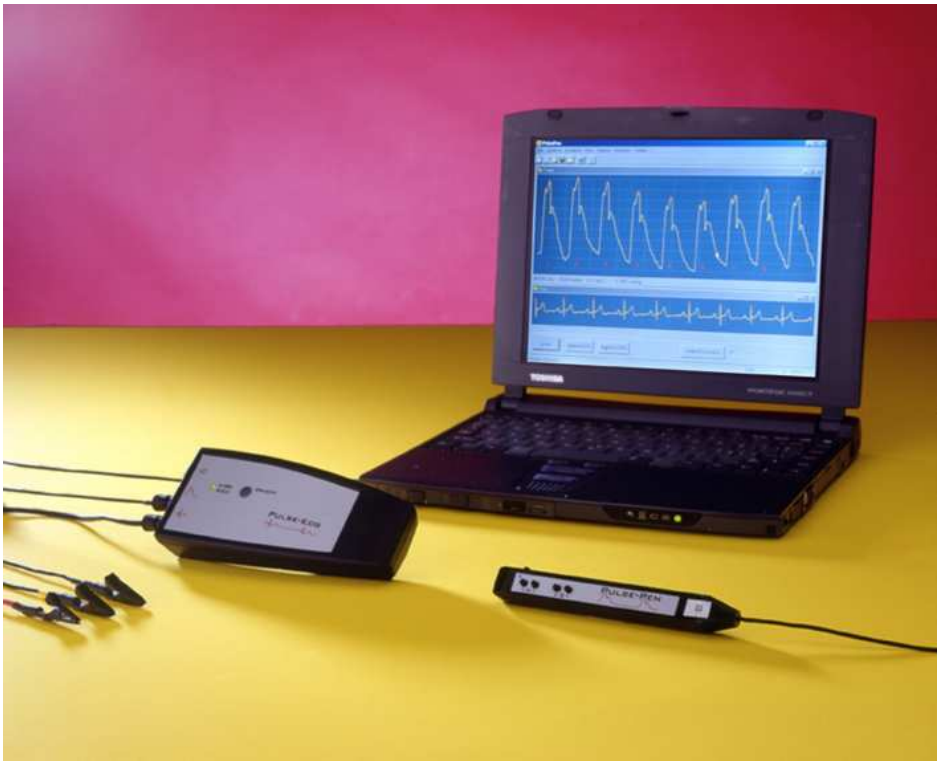
**2. La population incluse:** Parmi les 541 patients ainsi recrutés, chez 490 l'évaluation de la VOP a été réalisée avec le PulsePen®. La population a été partagée en classes d'âge par intervalles de cinq ans. Les patients de plus de 75 ans constituaient un groupe peu nombreux (n=35) avec une dispersion importante pour ce qui concerne l'âge (de 75 à 85 ans). Par conséquent, ont été pris en compte pour le calcul des valeurs de référence uniquement les sujets ayant un âge < à 75 ans. La population a comporté 455 sujets de 60 à 75 ans (210 femmes), borne inférieure incluse, partagés en trois classes d'âge. Dans une précédente étude (90) nous avions montré que, dans une population âgée ambulatoire, en dehors de l'âge, l'HTA et le diabète sont les déterminants les plus importants de la VOP (responsables d'environ 1/3 de la variabilité de la VOP). Ainsi, pour le calcul des normes de la VOP nous avons fait le choix d'éliminer les hypertendus (traités, ou ayant au moment de l'examen des valeurs de la PAS = 150 mmHg), ainsi que les diabétiques (traités ou sous régime seul). Le groupe ne comportait pas de sujets ayant une insuffisance rénale. Après anamnèse et examen clinique ont été sélectionnés 206 normotendus, non diabétiques, en bon état de santé apparente, dont les valeurs de la VOP ont été utilisées pour le calcul des normes de la VOP.

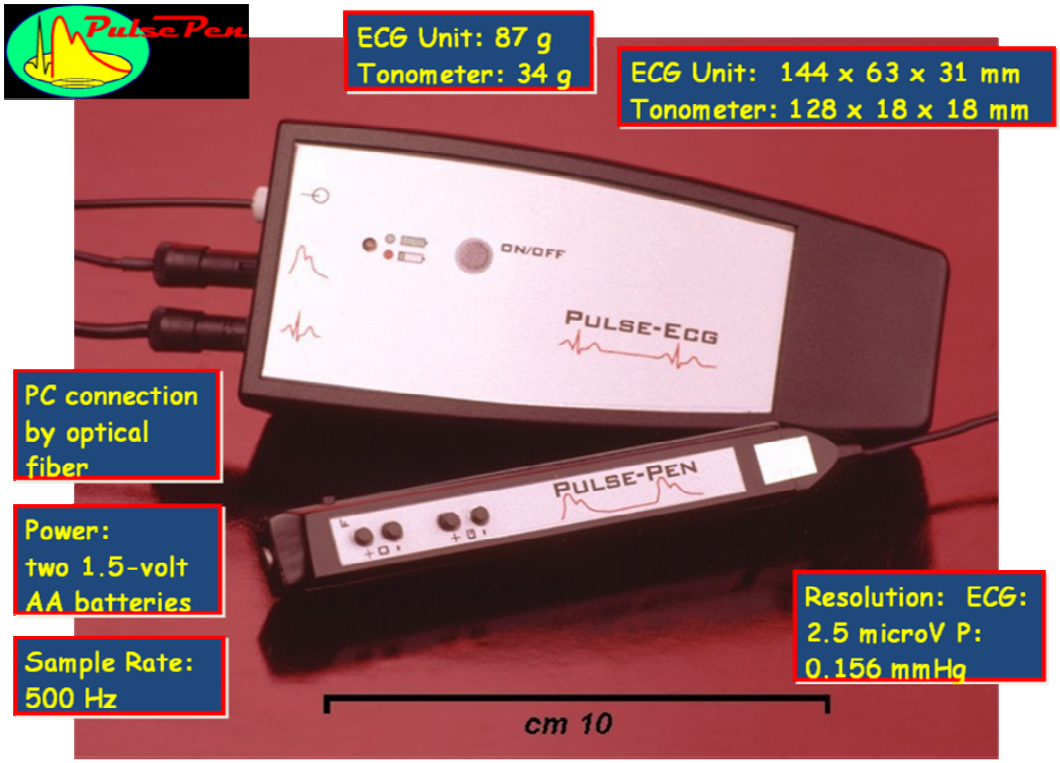
Les modalités de recueil des principaux facteurs de risque vasculaires, de définition des sous populations (hypertendus, diabétiques, dyslipidémiques, sujets à une consommation tabagique, mesure de l'IMC et de la pression artérielle), les modalités de constitution des deux populations (hypertendus-diabétiques n=249 et groupe des valeurs de référence n=206) ainsi que la méthode statistique, ont été décrites dans l'article annexé. A souligner que l'hypothèse de normalité des valeurs de la VOP à été rejetée dans cette population (skewness 9,08

p<0,0001). Les valeurs de la VOP aortique ont été décrites par leurs médianes et leurs intervalles de confiance distribution-free. Les bornes supérieures des 50 et 90% (75$^{e}$ et 95$^{e}$ percentile) des échantillons ont été considérées comme limite supérieure des valeurs de référence

**3. La mesure de la vélocité de l'onde de pouls.** La méthode détaillée de mesure de la VOP avec le PulsePen, commune pour les trois études présentées dans ce travail, et non incluse dans les articles annexés (faute de place) sera présentée ci après. L'examen a été pratiqué à l'issu d'au moins dix minutes de repos allongé. Récemment homologué (175), ***le système*** utilisé, ***PulsePen®*** ((DiaTecne, Milan, Italie), permet la mesure par tonométrie trans-cutanée, par un seul examinateur, de façon consécutive rapide, des ondes de pouls carotidien commun et fémoral commun, de façon synchrone avec l'enregistrement d'ECG par trois électrodes (au niveau des deux bras et de l'abdomen).

***Figure 3a et 3b*** *: le système PulsePen®*



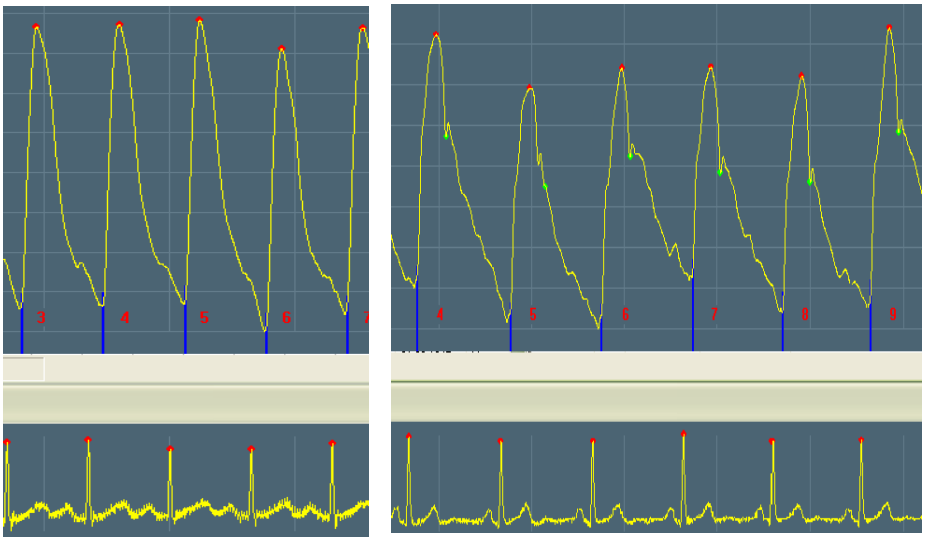



Le système PulsePen® utilise pour la mesure des vélocités la méthode « foot-to-foot » (de pied à pied, la position du curseur étant établie en fin de diastole, avant la pente d'ascension de l'onde pulsatile).

***Figure 4:*** *enregistrement de l'onde de pression carotidienne avec le PulsePen®*

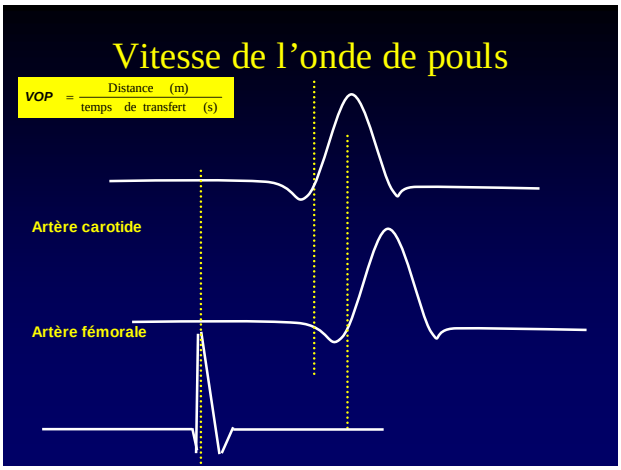


***Figure 5:*** *l'enregistrement successif des ondes de pouls carotidien et fémoral et leur rapport avec l'onde R de l'ECG permet le calcul du temps de propagation de l'onde de pouls*



Est enregistré le *temps de retard de l'onde de pouls carotidien* (Rcw, exprimé en ms), moyenne des différences temporelles entre le pic de l'onde R de l'ECG et le début de la pente d'ascension de l'onde de pouls carotidien, pour cinq à dix complexes. Dans un second temps est enregistré le *temps de retard de l'onde de pouls fémoral* (Rfw, exprimé en ms), moyenne de cinq à dix mesures des intervalles de temps entre l'onde R et le début de la pente d'ascension de l'onde de pouls fémorale (figure 3). La deuxième étude présentée plus loin dans ce travail a permis l'évaluation du temps moyen entre l'enregistrement de l'onde de pression carotidienne et fémorale lors de la mesure de la VOP avec le PulsePen® : il est en moyenne de 58±23 sec.

***Figure 6****: calcul du temps de retard de l'onde de pouls carotidienne et fémorale par rapport à l'onde R de l'ECG.*



Le **temps de propagation de l'onde de pouls aorto-fémorale (exprimé en ms),** a été calculé de façon automatique, comme la différence des deux moyennes.

| Temps de propagation =Rfw-Rcw. |
|---|

*NOTE : Ce calcul est basé sur une approximation : en supposant que la distance entre la valve aortique et un point quelconque situé sur l'aorte descendante est approximativement égal à la distance cardio-carotidienne, et que la structure de la paroi peut être considérée comme similaire pour toutes les artères centrales, on substitue le temps carotidien de mesure au temps aortique (idéal, mais inaccessible pour un test non invasif).*

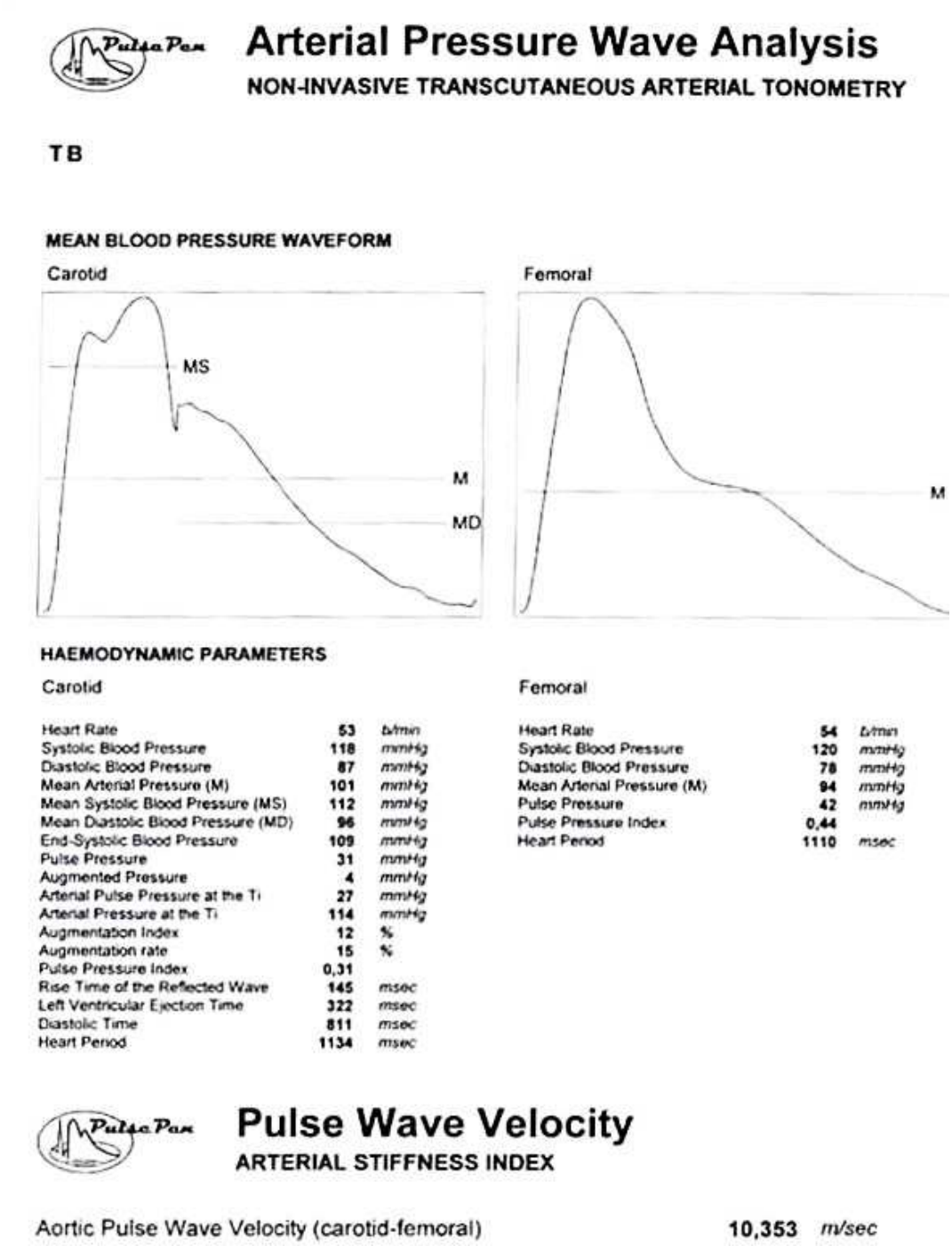
Les distances ont été mesurées à l'aide d'un mètre flexible, en ligne droite, entre les points ou a été réalisée l'évaluation de l'onde de pression. La **distance aorto-fémorale** (mm) a été approximée comme la différence entre les distances mesurées fourchette sternale - site de mesure fémorale (arcade inguinale) et site de mesure carotidien - fourchette sternale.
La **vitesse de l'onde de pouls aorto-fémorale,** exprimée en m/s, a été calculée comme le rapport entre la distance aorto-fémorale et le temps de propagation aorto-fémoral.

| VOP=distance aorto-fémorale (mm) / (Rfw-Rcw) (ms) |
|---|

**Conditions de validation des mesures.** Le logiciel ne valide pas les VOP comportant une variation de plus de 8% de la PAD ou 10% de la PAS ou de la FC entre les deux mesures (carotide et fémorale). Les mesures comportant des ondes de pouls de morphologie variable ont été éliminées afin d'éviter les erreurs de repérage par le système automatique du début de la pente d'ascension. De même, ont été éliminés les examens dont l'intervalle de confiance de la moyenne des temps carotidien ou fémoral (Rcw et Rfw) ont été trop importants (supérieurs à ±10 ms). Ainsi, dans l'étude CMP, des 221 consultants pour lesquels l'examen a été techniquement possible, 207 examens ont été retenus pour les calculs statistiques.

**Autres données**: le système PulsePen fourni par ailleurs une analyse de l'onde centrale de pouls, avec notamment calcul de la pression pulsée centrale et de l'index d'augmentation (figure 7)

***Figure 7**: exemple de rapport fourni par le logiciel à l'issu de l'examen*



PulsePen

# Arterial Pressure Wave Analysis

**NON-INVASIVE TRANSCUTANEOUS ARTERIAL TONOMETRY**

**TB**

**MEAN BLOOD PRESSURE WAVEFORM**

Carotid



Femoral



**HAEMODYNAMIC PARAMETERS**

| Carotid | | | Femoral | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Heart Rate | 53 | b/mn | Heart Rate | 54 | b/mn |
| Systolic Blood Pressure | 118 | mmHg | Systolic Blood Pressure | 120 | mmHg |
| Diastolic Blood Pressure | 87 | mmHg | Diastolic Blood Pressure | 78 | mmHg |
| Mean Arterial Pressure (M) | 101 | mmHg | Mean Arterial Pressure (M) | 94 | mmHg |
| Mean Systolic Blood Pressure (MS) | 112 | mmHg | Pulse Pressure | 42 | mmHg |
| Mean Diastolic Blood Pressure (MD) | 96 | mmHg | Pulse Pressure Index | 0,44 | |
| End-Systolic Blood Pressure | 109 | mmHg | Heart Period | 1110 | msec |
| Pulse Pressure | 31 | mmHg | | | |
| Augmented Pressure | 4 | mmHg | | | |
| Arterial Pulse Pressure at the Ti | 27 | mmHg | | | |
| Arterial Pressure at the Ti | 114 | mmHg | | | |
| Augmentation Index | 12 | % | | | |
| Augmentation rate | 15 | % | | | |
| Pulse Pressure Index | 0,31 | | | | |
| Rise Time of the Reflected Wave | 145 | msec | | | |
| Left Ventricular Ejection Time | 322 | msec | | | |
| Diastolic Time | 811 | msec | | | |
| Heart Period | 1134 | msec | | | |

PulsePen

# Pulse Wave Velocity

**ARTERIAL STIFFNESS INDEX**

| | | |
|---|---|---|
| Aortic Pulse Wave Velocity (carotid-femoral) | **10,353** | m/sec |

## Résultats :

L'âge moyen était de 66±4 ans dans le groupe de référence (95 hommes et 111 femmes). Les valeurs de l'IMC, du tour de taille, de la PAS, PAD, PP, et PAM y étaient significativement plus basses par rapport à celles retrouvées dans le groupe hypertension-diabète ($p<0,05$), alors que l'âge et la fréquence cardiaque n'étaient pas significativement différents. Dans les deux groupes, les hommes présentaient des valeurs significativement supérieures à celles des femmes du même groupe, pour ce qui concerne le tour de taille, la PAS, PAD, PAM, les valeurs de la glycémie et de la créatinine ($p<0,05$). Dans la population totale (n=455) il y avait plus de diabétiques parmi les hommes que parmi les femmes (12,9% vs. 2,9% $p<0,001$), la prédominance parmi les individus de sexe masculin étant retrouvée également pour ce qui concerne le pourcentage de tabagisme (69,9% vs. 25,7% $p<0,001$). Les groupes de référence et celui des patients hypertension-diabète avaient le même âge.

La VOP aortique moyenne dans cette population de 455 individus a été de 9,5±2,5 m/s. Les valeurs de la VOP aortique moyennes étaient de 8,7±2,3 m/s dans le groupe de référence et 10,2±2,5 m/s dans le groupe hypertension-diabète ($p<0.0001$). La VOP aortique était plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes dans la population totale ($p<0,01$). De même, dans le groupe hypertension-diabète, les hommes avaient des valeurs significativement plus élevées de la VOP par rapport aux femmes, que ce soit pour les valeurs moyennes, les valeurs médianes ou les 95emes percentiles ($p<0.01$). Dans le groupe de référence il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et femmes pour ce qui concerne les valeurs de la VOP, que ce soit pour les médianes ou pour les 95emes percentiles ($p=0,46$ tableau 2 de l'article). Comme dans le groupe de référence le sexe n'a pas montré d'influence significative sur les valeurs de la VOP, par la suite les analyses ont été réalisées pour les deux sexes ensemble (valeurs de référence communes pour les hommes et pour les femmes).

L'analyse non paramétrique n'a pas révélé de différence entre les trois groupes d'âge pour les valeurs médianes, ni les valeurs hautes des 75emes et 95emes percentiles de l'échantillon en unidirectionnel (tableau 3 de l'article). Toutes les valeurs médianes étaient comprises dans l'intervalle entre 8 et 9 m/s. Les intervalles de confiance des médianes étaient tous inférieurs à 10 m/s, ainsi que les 75emes percentiles de l'échantillon. Les 95emes percentiles de l'échantillon ont été environ 13 m/s. Dans les trois classes d'âge, les bornes supérieures correspondant aux $95^{emes}$ percentiles étaient les suivantes : 60-64 ans (N=93), VOP=13,0m/s, 65-69 ans (N=71), VOP=12,5m/s, 70-74 ans (N=42), VOP=13,2m/s, sans différence significative entre les trois groupes ($p=0,07$).

## Conclusions :

1. Dans toutes les sous-populations, les intervalles de confiance des valeurs médianes des valeurs de la VOP étaient inferieures à 10 m/s et la borne supérieure des 95emes percentiles des valeurs de la VOP était d'environ 13 m/s. Ainsi, une valeur de la VOP avec le PulsePen supérieure à 13m/s doit être considérée comme élevée chez les hommes et femmes de 60 à 75 ans. Une valeur de la VOP inférieure ou égale à 10 m/s peut être considérée comme normale, alors que les valeurs comprises entre 10 et 13 m/s peuvent être considérées comme « limite ».
2. Dans cette population il n'y avait pas d'influence significative du sexe sur la VOP.
3. La VOP augmentait de façon continue mais modeste avec l'âge entre 60 et 75 ans. Toutefois, dans le groupe de référence après répartition de la population en groupes par intervalle de cinq années d'âge, la différence entre les groupes ne s'avérait pas significative.
4. Cette étude a établi ainsi pour la première fois des valeurs de référence chez le sujet âgé de 60 à 75 ans.

## II. Étude comparative des méthodologies d'estimation de la VOP

### Introduction et objectifs de l'étude :

La mesure de la VOP, modalité non invasive, simple et non onéreuse d'évaluation de la rigidité artérielle s'est avérée ces dernières années, particulièrement utile pour la prédiction du risque cardio-vasculaire, et elle fait l'objet des dernières recommandations de l'ESH-ESC (63). Cependant, plusieurs appareils sont actuellement disponibles sur le marché, et les valeurs de la VOP peuvent varier pour un même patient de 1 à 3 m/s selon l'appareil et selon la méthode utilisée pour la mesure de la distance (voir chapitre «Introduction» page 25 paragraphe 3). L'existence de différences aussi importantes dans l'évaluation de la VOP rend ce paramètre difficilement applicable dans la pratique clinique, de même que la démarche d'élaboration de normes avec l'un ou l'autre des appareils. Jusqu'à présent, à notre connaissance il n'y avait pas d'étude destinée à établir de corrélation entre les mesures avec l'un ou l'autre des appareils. L'objectif de cette étude a été d'établir la corrélation entre les valeurs de la VOP obtenue avec trois des appareils les plus utilisés en Europe, le Complior, le PulsePen et le PulseTrace, afin de faciliter l'utilisation de la VOP en pratique clinique.

### Patients et méthodes

Nous avons sélectionné une population de 50 sujets volontaires avec une distribution homogène des sexes et des âges, 27 volontaires sains, travaillant à l'hôpital et 23 patients hospitalisés. Les quatre méthodes d'évaluation de la VOP (décrites ci après) ont été répétées deux fois, dans le même ordre, sur deux jours différents à la même heure.

1. La **méthode de référence**: acquisition simultanée et impression sur papier des ondes de pouls carotidien et fémoral, en utilisant deux tonomètres de haute sensibilité. Le délai entre les deux ondes a été calculé par la méthode « foot-to-foot », en utilisant le calcul mathématique sur papier. Le calcul a été réalisé par deux opérateurs non impliqués dans l'acquisition des mesures. Le pied de la courbe a été déterminé par l'intersection entre la ligne horizontale tangente au point le plus bas de l'onde de pression suivant au complexe qRs sur l'ECG, et la ligne suivant la courbe initiale proto-systolique, rapidement ascendante, de l'onde de pression.

2. La **méthode de mesure avec le PulsePen** a été décrite in extenso dans le chapitre consacré à l'élaboration des normes de la VOP. Nous rappelons que dans les études faisant l'objet de ce travail, la méthode par soustraction a été utilisée pour le calcul de la distance.

3. La **méthode de mesure avec Complior**: l'évaluation de la VOP a été réalisée par deux opérateurs, un premier qui positionnait le capteur en regard de la carotide commune, le site de détection centrale, et un deuxième opérateur qui positionnait le deuxième capteur en regard de l'artère fémorale. La mesure de la distance a été réalisée avec un mètre flexible en ligne droite. Le calcul de la distance a été réalisé par la méthode par soustraction (comme pour le PulsePen).

4. La **méthode de mesure avec le PulseTrace**: application du senseur infrarouge chez le patient en repos, afin de recueillir l'onde de pouls digitale. L'index de rigidité artérielle (stiffness index, SI), considéré comme approximation de la VOP, a été automatiquement calculé par le logiciel fourni avec l'appareil, en faisant le rapport entre la taille de l'individu (mesurée avec une toise manuelle), et l'intervalle de temps entre le premier et le deuxième pic systolique.

## Résultats

Les valeurs moyennes de la VOP étaient de 8,07±2,18 m/s pour la méthode de référence, 5,98±1,38 m/s pour le Complior, 8,22±2,22 pour le PulsePen et 9,19±2,60 m/s pour le PulseTrace. A noter que la différence en plus d'environ 2 m/s constatée entre les valeurs de la VOP mesurées avec le PulsePen par rapport aux valeurs obtenues avec le Complior était due à une différence entre les temps de transit de l'onde de pouls (79,5±15,4 ms avec Complior vs. 59,2±14,3 ms avec PulsePen).

Le coefficient de repetabilité des mesures de la VOP était 1,51 m/s pour Complior, 2,03 m/s pour PulsePen et 2,64 m/s pour PulseTrace. Pour Complior, PulsePen et PulseTrace respectivement, les coefficients de variation (DS de la variation/moyennes des valeurs) ont été 12,4% 12,3% et 14,5% pour la VOP. Pour le temps de transit de l'onde de pouls, les coefficients de variation ont été de 9,6% (Complior) et 11,3% (PulsePen).

La VOP était significativement corrélée avec l'âge pour les quatre méthodes ($p<0,001$). Les valeurs de la VOP obtenues avec chacun des trois appareils étaient significativement corrélées avec celles obtenues par la méthode de référence ($p<0,001$) avec r= 0,99 pour PulsePen, r=0,83 pour Complior et r=0,55 pour PulseTrace. On retrouvait une très bonne corrélation (r=0,83) entre les valeurs de la VOP obtenues avec PulsePen et Complior. Les analyses Bland-Altman (190), présentées à droite dans la figure 4 de l'article annexé, montrent des différences moyennes des valeurs±2DS par rapport à la méthode de référence de 2,09±2,68 m/s, -0,15±0,62 m/s and -1,12±4,92 m/s pour Complior, PulsePen and PulseTrace

respectivement.

## Conclusions

1. les valeurs de la VOP obtenues avec PulsePen et Complior sont hautement corrélées avec celles obtenues avec une méthode de référence, que ce soit en corrélation linéaire ou selon les analyses Bland-Altman. De même, il existe une très bonne corrélation entre les valeurs obtenues avec les deux appareils (r=0,83)

2. Alors que la corrélation Complior-PulsePen est très bonne, il existe un écart constant d'environ 2 m/sec ; les valeurs de VOP obtenues avec le PulsePen étant plus élevées que celles obtenues par le Complior. Cette différence est due à une différence entre les temps de transit de l'onde de pouls de 20 ms en moyenne pour des mesures réalisées dans des conditions similaires chez les mêmes sujets, en rapport avec les différences des logiciels utilisés par les 2 appareils (par l'intermédiaire de la dérivée pour le Complior). Une différence similaire a été observée par Millasseau (191) en comparant le SphygmoCor au Complior. Aussi, dans notre étude la méthode directe a également retrouvé des valeurs plus élevées que le Complior (8,07±2,18 m/s vs. 5,98±1,38 m/s).

3. Avec des coefficients de repetabilité des mesures de la VOP de 1,51 m/s pour Complior et de 2,03 m/s pour PulsePen, les deux systèmes ont permis l'obtention de mesures reproductibles de la VOP centrale.

4. Ces résultats montrent que même si les 2 appareils sont reproductibles et fiables, il est capital d'homogénéiser les différentes méthodes de mesure de la VOP si nous voulons être en mesure de comparer les résultats obtenus, notamment dans des études épidémiologiques.

## III. Application clinique : utilisation de la VOP, mesurée lors de la consultation anesthésique dans une population âgée, en tant que predicteur du risque anesthésique.

### Introduction et objectifs de l'étude :

L'évaluation préopératoire du risque anesthésique, en particulier chez le sujet âgé à risque modéré, est réalisée de façon incomplète par les méthodes cliniques et para cliniques utilisées actuellement. Les variations de la PA au cours de l'induction anesthésique semblent avoir une influence sur le taux de complications post opératoires (192). Le sujet âgé, ayant une rigidité artérielle augmentée, demeure plus vulnérable (165, 166). Même si les études animales semblent prometteuses pour l'utilisation de la mesure de la rigidité artérielle comme prédicteur de la survenue d'une hypotension au cours de l'induction (168), les études cliniques dont nous avons connaissance sont peu concluantes et n'ont pas abouti à imposer l'étude de la rigidité artérielle comme marqueur du risque anesthésique (169, 170). L'objectif de cette étude était de prouver l'hypothèse qu'une rigidité artérielle augmentée retrouvée dans une population âgée lors de l'examen médical systématique préopératoire indique un risque plus élevé d'hypotension au cours de l'induction anesthésique avec propofol. En tant que troisième volet de ce travail de thèse, l'étude nous a donné l'occasion de tester le seuil d'« anormalité » de la VOP (13 m/s) que nous avions proposé lors du premier des travaux de cette thèse (pag. 31).

### Patients et méthodes

Étude prospective réalisée en 2007-2008, avec l'avis favorable du CPP du CHU Nancy. Une mesure de la VOP avec le PulsePen a été proposée à tous les patients âgés de 60 à 80 ans qui, pendant dix mois, se sont présentés pour un bilan anesthésique avant une chirurgie orthopédique. La mesure de la PA a été réalisée de façon semi-automatisée (Physiograd®). La méthode de mesure de la VOP a été décrite page 33. L'induction anesthésique a été protocolisée et réalisée en moyenne 36,0±23,0 jours après l'évaluation de la VOP. Le monitorage associait FC, scope ECG, oxymétrie de pouls, mesure de l'index bispectral (BIS) et PA non invasive, mesurées toutes les 150 secondes au cours de l'induction anesthésique. L'induction anesthésique associait propofol et remifentanil administrés selon le mode «anesthésie intraveineuse à objectif de concentration », afin d'obtenir et de maintenir une valeur de BIS entre 40 et 50. L'instabilité hémodynamique était définie comme une diminution de plus de 20% de la pression artérielle lors de l'induction anesthésique par

rapport à la valeur obtenue à la consultation anesthésique.

## Résultats

Un total de 45 patients (62% de femmes, 93% ASA 1 ou 2), ayant un âge moyen de 71,1±5,8 ans ont fini l'étude (évaluation de la VOP, suivie d'anesthésie protocolisée). Le pourcentage des facteurs de risque cardio-vasculaire correspondait à celui d'une population générale ayant cet âge (75). La valeur moyenne de la VOP dans cette population était de 12,1 m/s et était corrélée avec l'âge ($r=0,52$, $p<0,01$). La VOP n'était pas corrélée avec les quantités de médicaments administrées au cours de l'induction anesthésique. La diminution maximale de la PAS était corrélée avec l'âge ($r=0,35$, $p<0,05$), mais pas avec le BIS, ni avec les quantités de médicaments anesthésiques administrés. Afin d'établir l'association entre l'existence d'une rigidité artérielle augmentée et la diminution de la PAS au cours de l'induction anesthésique, nous avons partagé la population en deux groupes selon les valeurs de la VOPc-f, en choisissant la valeur de 12,9 m/s comme seuil (vade retro page 39). Le groupe ayant une VOP «élevée » (n=16) présentait une diminution de la PAS significativement plus importante par rapport au groupe ayant une VOP « normale » (75,2±5,7 mmHg vs. 60,2±4,2 mmHg $p<0,05$). En analyse multivariée pas à pas, après ajustement aux facteurs confondants (âge, score ASA et présence d'antécédents d'accidents cardio-vasculaires), seule la VOP gardait une influence indépendante sur la survenue d'une hypotension au cours de l'induction anesthésique ($p<0,05$ tableau 3 de l'article).

## Conclusions

1. Une valeur de la VOP carotido-fémorale supérieure à 12,9 m/s (i.e. le seuil de normalité que nous avons établi dans la première étude de cette thèse), mesurée avec le PulsePen et dans les conditions d'un calcul de la distance par soustraction, prédit une baisse significative de la PAS au cours de l'induction anesthésique avec propofol- remifentanil dans une population âgée estimée cliniquement comme à risque modéré.
2. En tant qu'indicateur de baisse de la PAS au cours de l'induction anesthésique, la VOP est un paramètre plus puissant que l'âge, le score ASA et la présence d'antécédents cardio-vasculaires, et son évaluation lors de la consultation anesthésique pourrait être très utile dans une population âgée à risque anesthésique modéré.
3. Dans cette étude il n'y avait pas de corrélation entre la magnitude de la baisse de la PAS et les quantités utilisés d'anesthésiques.

# C. Discussion

Bien que l'intérêt de l'évaluation de la VOP aortique pour la prévention cardio-vasculaire ait été démontré dans un grand nombre d'études, la mesure n'a pas encore franchi le pas entre la recherche et la pratique clinique quotidienne, notamment en raison de l'absence de normes permettant d'interpréter les résultats en clinique. Les recommandations de l'ESH-ESC (63) ont proposé la valeur de 12 m/s comme seuil, et ce en absence de preuve claire concernant le caractère pathologique des valeurs dépassant ce seuil, et sans précision au sujet de l'appareil utilisé pour la mesure, ni de la méthode de mesure de la distance. Toutefois, l'introduction de l'étude de la VOP en pratique clinique reste actuellement difficilement applicable pour trois raisons principales: 1. existence de plusieurs types d'appareils, qui utilisent des techniques diverses de mesure (mécano-transducteurs, tonomètres, pléthysmographie) 2. l'absence de valeurs de référence pour chaque appareil ainsi que les méthodes diverses d'évaluation de la VOP (notamment concernant la mesure de la distance pour le calcul de la VOP) 3. le manque de définition des populations «cible».

***Considérations méthodologiques***

L'appareil utilisé dans ce travail est le PulsePen, tonomètre ergonomique permettant l'évaluation de la VOP centrale de façon rapidement successive par un seul examinateur. Récemment homologué, le système PulsePen® (DiaTecne, Milan, Italie), permet la mesure des ondes de pouls carotidien commun et fémoral commun, de façon synchrone avec l'enregistrement d'ECG par trois électrodes (175). Il peut être utilisé pour l'évaluation de la VOP, mais également pour l'évaluation de la pression artérielle centrale et des ondes de réflexion. La reproductibilité de la mesure a été prouvée (175) et l'appareil apporte plus de facilité par rapport à la mesure par deux mécano-transducteurs, avec en conséquent, une probabilité plus importante qu'il puisse être utilisé en routine clinique. Des grandes études cliniques utilisant le PulsePen chez le sujet âgé sont en cours (e.g. PARTAGE, étude multicentrique prospective de l'influence des paramètres hémodynamiques sur la morbi-mortalité chez les sujets très âgés institutionnalisés, PHRC national 2006 sous la coordination du Pr. A. Bénétos). Jusqu'à présent il n'y avait pas de valeurs de référence pour les valeurs de la VOP obtenues avec le PulsePen.

La mesure de la distance a été réalisée par soustraction. La distance aorto-fémorale prise en compte pour le calcul de la VOP a été approximée comme la différence entre les distances

mesurées fourchette sternale - site de mesure fémorale (arcade inguinale) et site de mesure carotidien - fourchette sternale. Notre choix repose sur le principe anatomique et physiopathologique qui, d'un point de vue de la structure de sa paroi, la carotide très proche de l'aorte et peut être une approximation de celle ci. De plus, la mesure directe de la distance ne permet pas de tenir compte de la conformation particulière de la crosse aortique. Ainsi, la mesure directe de la distance carotido-fémorale, utilisée par certaines équipes et donnant des valeurs de VOP différentes d'environ 2 m/s, ne permet pas l'application de ces normes.

Alors que la corrélation Complior-PulsePen était très bonne (r=0,83), les valeurs de la VOP obtenues avec le PulsePen étaient plus élevées par rapport aux valeurs obtenues avec Complior, avec un écart constant d'environ 2 m/sec. Cette différence est due à une différence entre les temps de transit de l'onde de pouls de 20 ms en moyenne pour des mesures réalisées dans des conditions similaires et chez les mêmes sujets, en rapport avec les différences des logiciels utilisés par les 2 appareils. La différence est due à la façon de localiser le pied de la courbe. En effet, Complior décèle les variations de diamètre et calcule la VOP par le biais de la dérivée de la courbe, alors que le tonomètre utilisé par l'appareil PulsePen (de façon identique avec SphygmoCor) mesure directement les variations de pression. Cet aspect méthodologique approche d'avantage les tonomètres de la méthode classique de calcul sur papier de la VOP, par rapport au Complior. Ainsi, dans notre étude, la méthode directe a également trouvé des valeurs plus élevées que le Complior (8,07±2,18 m/s vs. 5,98±1,38 m/s). Une différence similaire a été observée par Millasseau (191) en comparant le SphygmoCor au Complior. Ces résultats montrent que même si les 2 appareils sont reproductibles et fiables, il est capital d'homogénéiser les différentes méthodes de mesure de la VOP si on souhaite que la mesure de la VOP devienne un outil simple et fiable d'évaluation de l'état de vieillissement artériel et du risque cardio-vasculaire, et notamment d'être en mesure de comparer les résultats obtenus dans des études épidémiologiques. En revanche, ce biais des valeurs est moins important dans les études pharmacologiques et de suivi, où seule l'évolution des valeurs avec un même appareil est importante.

***Choix des populations***

Concernant le choix des populations « cible », l'intérêt de l'étude de la rigidité artérielle pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire dans une population âgée n'a pas encore été formulé dans les recommandations d'experts. Toutefois, l'âge est le déterminant le plus important de la rigidité artérielle. Ici nous avons étudié une population âgée, la population à l'étude étant

très homogène, s'agissant d'individus de 60 à 80 ans, ambulatoires et en bon état de santé apparente, dont environ 40% étaient libres de traitement anti-hypertenseur et avec des valeurs normales de la pression artérielle. La VOP augmentait de façon continue avec l'âge. Toutefois, après répartition de la population de référence en groupes par intervalle de cinq années d'âge, la différence entre les groupes n'apparaît pas significative. Ceci est expliqué par le fait qu'on retrouve une augmentation plus importante de la VOP chez les sujets ayant une HTA, un diabète, et chez les sujets qui développent une HTA systolique à cause de cette élévation de la rigidité. Ainsi, après avoir éliminé ces sous-groupes, la relation âge-VOP devient artificiellement beaucoup plus faible, ce qui explique l'absence de corrélation significative dans le groupe de référence. Les normes établies dans ce travail ne peuvent pas être appliquées dans des populations plus jeunes hormis à titre d'orientation. Des études sur des populations générales semblent nécessaires pour chacun des appareils utilisés actuellement, après harmonisation de la méthodologie, afin de permettre leur utilisation en routine clinique, y compris dans des populations plus jeunes. L'étude comparative des trois méthodes a utilisé une population plus générale et a montré une corrélation remarquable pour les valeurs de la VOP obtenues avec le PulsePen et le Complior (r=0,83), ce dernier étant l'appareil le plus utilisé actuellement en Europe pour la mesure de la VOP, et notamment pour la réalisation des grandes études de suivi.

Nous avons fait le choix d'éliminer les sujets hypertendus et diabétiques, afin d'obtenir la population destinée au calcul des normes de la VOP. En effet d'autres études ont montré que l'HTA et le diabète sont les plus importants déterminants de la VOP (19). Dans une autre étude, nous avions précédemment montré que ces deux facteurs sont responsables, ensemble avec l'âge, de plus d'un tiers de la variance de la VOP (90). Ce choix peut être discuté si on parle de normes de la VOP, paramètre influencé par nombreux autres facteurs, comme nous le décrivions dans l'introduction de ce travail. Ainsi il pourrait se discuter, pour le calcul des valeurs normales d'éliminer également les patients ayant une FC élevée, un IMC augmenté, une créatinine supérieure à un seuil choisi, etc.... Une telle attitude nécessiterait toutefois des populations plus importantes. Le choix des valeurs de cut-off pour chacune de ces valeurs serait également discutable, et en tout cas nettement moins standardisé que le seuil de pression artérielle anormal. De plus, l'influence des facteurs cités ici (FC, IMC, Créatininémie) sur la VOP est variable selon les études, alors que l'influence de l'HTA et du diabète sur la VOP est reconnue de façon constante.

Dans cette population il n'y avait pas d'influence significative du sexe sur la VOP, les deux

genres étant pris en compte ensemble pour le calcul des valeurs de référence. L'absence de différence des valeurs de la VOP entre les deux sexes dans cette population suggère que la différence de VOP observée dans la majorité des études (VOP systématiquement plus élevée chez les hommes) serait due à une prévalence plus importante de facteurs confondants (tels que HTA et diabète) chez les hommes. En effet, dans cette population, la fréquence de l'HTA et du diabète, étaient significativement plus importantes chez les hommes par rapport aux femmes. Elle expliquait probablement, au moins en partie, que dans la population totale (avant extraction des sujets hypertendus et diabétiques) la VOP était plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Cette différence se maintenait dans le groupe hypertension-diabète.

Ce travail nous a permis de proposer des normes de VOP dans une population âgée, dans les conditions d'utilisation standardisée, ouvrant la perspective de l'utilisation de cette technique en pratique clinique. Etant donné que la borne supérieure des 95$^{emes}$ percentiles des valeurs de la VOP dans les trois groupes d'âge était d'environ 13 m/s, nous avons pu affirmer qu'une valeur de la VOP supérieure à 13 m/s pourrait être considérée comme élevée chez les hommes et femmes de 60 à 75 ans. La valeur de 13 m/s, correspondant aux 95$^{èmes}$ percentiles de cette population avait également été retrouvée précédemment par Blacher avec Complior (67). Si on tient compte de la correspondance montrée dans la deuxième étude de ce travail, le seuil de 13 m/s retrouvé dans le travail de Blacher correspondrait à un seuil de 15 m/s environ avec le PulsePen. Néanmoins, ce résultat pourrait être compatible avec celui auquel nous sommes arrivés ici. Y compris si on tient compte de la différence entre les deux appareils, car dans son travail il s'agît d'une population d'hypertendus (catégorie de sujets que nous avons éliminé, sachant que l'augmentation de la PAS a un effet direct, mécanique, d'augmentation de la rigidité artérielle). De plus, le calcul de la distance avait été fait selon la mesure directe (par soustraction, ici). Tous ces éléments pourraient expliquer la différence. La valeur de 12 m/s, proposée par l'ESH, correspond à la borne supérieure retrouvée par Shiburi avec SphygmoCor (174).

***Application de la VOP dans le bilan pre-anesthésique***

Alors que le calcul des coefficients de repetabilité des mesures de la VOP (1,51 m/s pour Complior et de 2,03 m/s pour PulsePen) indique une bonne reproductibilité des mesures avec les deux appareils, l'application en clinique du seuil obtenu lors de la première étude faisant l'objet de ce travail c'est avérée très prometteuse dans la troisième étude. La complexité du

protocole anesthésique a fait que la série est restée peu nombreuse, et ceci reste une des limitations de notre travail. Toutefois, l'étude nous a permis de démontrer qu'une valeur de la VOP carotido-fémorale supérieure à 12,9 m/s mesurée avec le PulsePen et dans les conditions d'un calcul de la distance par soustraction, prédit une baisse significative de la PAS au cours de l'induction anesthésique avec propofol- remifentanil dans une population âgée à risque estimé cliniquement comme modéré. L'étude nous a permis l'application de ces normes dans la perspective d'une utilisation clinique de routine. Pour ce qui concerne la prédiction de la survenue d'une hypotension au cours de l'induction anesthésique, la VOP s'est avérée être un indicateur plus puissant que l'âge, le score ASA et la présence d'antécédents cardio-vasculaires, et son évaluation lors de la consultation anesthésique pourrait être très utile dans une population âgée à risque anesthésique modéré.

Dans cette étude il n'y avait pas de corrélation entre la magnitude de la baisse de la PAS et les quantités d'anesthésiques utilisés. Ce résultat pourrait indiquer que, plutôt que de diminuer les doses d'anesthésiques utilisés pour l'induction anesthésique, comme suggéré précédemment par Ouzounian et al (193), il conviendrait plutôt d'adapter ces quantités au statut vasculaire du malade. Vraisemblablement cet aspect constitue un des points de grand intérêt pour l'utilisation de la mesure de la VOP en pratique clinique de routine.

## Perspectives cliniques et conclusions

**Faire rentrer la mesure de la VOP dans l'évaluation du vieillissement artériel chez le sujet âgé peut contribuer à la meilleure prise en charge de ces sujets.** Pour ce faire, nous disposons actuellement de données épidémiologiques qui montrent indubitablement l'intérêt de cette technique. Comme nous l'avons déjà mentionné, il est nécessaire d'uniformiser les pratiques et les appareils et d'appliquer par la suite ces règles dans des populations de personnes vieillissantes.

**Notre travail a un intérêt clinique puisque**

1- Il insiste sur les différences majeures de valeurs de VOP en fonction de la procédure de mesure utilisée et des appareils.
2- Il établi des valeurs de référence spécifiques chez le sujet âgé avec l'un de ces appareils, le PulsePen.
3- Il applique cette méthode dans une population âgée ambulatoire, afin de mieux préciser le risque de complications cardiovasculaires.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-7.

2. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008;51:105-11.

3. Lacolley P, Jacob MP, Osborne-Pellegrin M, Michel JB. Matrice extracellulaire et remodelage vasculaire. Dans Lacolley et al. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux, 2007 John Libbey Eurotext Paris: 400-412.

4. Robins SP, Farquharson C. Connective tissue components of the blood vessel wall in health and disease. In Stehbens WE, Lie JT, eds. Vascular Pathology. London: Chapman & Hall Medical, 1995: 89-127.

5. Arribas SM, Briones AM, Bellingham C et al. Heightened aberrant deposition of hard-wearing elastin in conduit arteries of prehypertensive SHR is associated with increased stiffness and inward remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2299-307.

6. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 1998;32:170-5.

7. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995;46:223-34.

8. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003;57:195-202.

9. Li Z, Froehlich J, Galis ZS, Lakatta EG. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension* 1999;33:116-23.

10. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39.

11. Meilhac O, Ho-Tin-Noé B, Houard X et al. Pericellular plasmin induces smooth muscle

cell anoikis. *FASEB J* 2003;17:1301-3.

12. Laviades C, Varo N, Fernández J et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998;98:535-40.

13. Bezie Y, Lacolley P, Laurent S, Gabella G. Connection of smooth muscle cells to elastic lamellae in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998;32:166-9.

14. Et-Taouil K, Schiavi P, Lévy BI, Plante GE. Sodium intake, large artery stiffness, and proteoglycans in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2001;38:1172-6.

15. Robert L. Mechanisms of aging of the extracellular matrix: role of the elastin-laminin receptor. *Gerontology* 1998;44:307-17.

16. Ramsis N, El-Hawary AA, Ismail E. Relation between carotid intima-media thickness, platelet surface activation and endothelial cell markers. *Haemostasis* 1998;28:268-75.

17. Safar M, Duriez M, Corman B, Levy B. Endothelium-dependent changes in arterial diameter in old normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:371-5.

18. Safar ME. Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. *Hypertension* 2004;44:121-2.

19. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J-M et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period *Circulation* 2002;105:1202-7.

20. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G et al. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular Arteries. *Hypertension* 1999;34:889-92

21. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637-42.

22. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:2133-8.

23. Takahashi K, Miura S, Mori-Abe A et al. Impact of menopause on the augmentation of

arterial stiffness with aging. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:162-6.

24. Schillaci G, Pirro M, Mannarino MR et al Relation between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension* 2006;48:616-21.

25. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13:90-7.

26. Rogers WJ, Hu YL, Coast D et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1123-9.

27. Nichols WV, O'Rourke MF: McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and principles. Third Edition. ed, Arnold E, London, Melbourne, Auckland, 1990: 77-142, 216-69, 283-369, 398-437.

28. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.

29. Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Should diastolic as well as systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:163-168.

30. Benetos A, Nzietchueng R, Louis H, Safar ME. Nouveaux facteurs mécaniques prédictifs du risque cardio-vasculaire : fréquence cardiaque, pression pulsée et rigidité artérielle. Dans Lacolley et al. Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux, 2007 John Libbey Eurotext Paris: 477-485.

31. Bramwell JC, Downing AC, Hill AV. The effect of blood pressure on the extensibility of the human artery. *Heart* 1923;10:289-300.

32. Bergel DH. The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961;156: 458-69

33. McDonald DA. Blood Flow in Arteries. 1974 Edward Arnold Publishers Inc, London, England.

34. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-9.

35. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.

36. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;21:S19-23.

37. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M et al. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens* 2008;21:1194-202.

38. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC et al. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2008 Dec 30. [Epub ahead of print]

39. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006;48:397-403.

40. Hermans MM, Henry R, Dekker JM et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1942-52.

31. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.

42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

43. Somes GW, Pahor M, Shorr RI et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-9.

44. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980-6.

45. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of ecurrent events after myocardial infarction in atients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and ventricular enlargement. *Circulation* 1997;96:4254-60.

46. Young JH, Klag MJ, Muntner P et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776-82.

47. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994 ;23:395-401.

48. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:413-9.

49. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-4.

50. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S29-36.

51. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17:1065-72.

52. Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.

53. Gosowski J, Fagard RH, Staessen JA et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145-51.

54. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006 7;113:1213-25.

55. Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage

renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-8.

56. London GM, Marchais SJ, Guerin AP. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:202-9.

57. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D et al. Aortic Blood Pressure and Survival Study Group Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008;51:848-55.

58. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079-84.

59. McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1753-60.

60. Otsuka T, Kawada T, Katsumata M et al. Independent determinants of second derivative of the finger photoplethysmogram among various cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Hypertens Res* 2007;30:1211-8.

61. Hashimoto J, Watabe D, Kimura A et al. Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse-wave velocity: the Ohasama study. *Am J Hypertens*.2005;18:477-85.

62. Otsuka T, Kawada T, Katsumata M, Ibuki C. Utility of second derivative of the finger photoplethysmogram for the estimation of the risk of coronary heart disease in the general population. *Circ J* 2006;70:304-10

63. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.

64. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006;27:2588–605.

65. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41

66. Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1995; 23:423-30

67. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.

68. Meaume S, Benetos A, Henry et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-50.

69. Haydar AA, Covic A, Colhoun H et al. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004;65:1790-4.

70. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664-70.

71. Lebrun CE, van der Schouw YT, Bak AA et al. Arterial stiffness in postmenopausal women: determinants of pulse wave velocity. *J Hypertens* 2002;20:2165-72.

72. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002;20:85-93.

73. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6

74. Blacher J, Guerin A, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.

75. McEleavy OD, McCallum RW, Petrie JR et al. Higher carotid-radial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:262-6

76. Ogawa O, Hiraoka K, Watanabe T et al. Diabetic retinopathy is associated with pulse wave velocity, not with the augmentation index of pulse waveform. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:11.

77. Yokoyama H, Yokota Y, Tada J, Kanno S. Diabetic neuropathy is closely associated with arterial stiffening and thickness in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:1329-35.

78. Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Küçükoğlu S et al. PARC-AALA Investigators. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23:557-67.

79. Pourcelot L. Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels. *Rev Prat* 1975;25:4671-80.

80. Halpern EJ, Merton DA, Forsberg F. Effect of distal resistance on Doppler US flow patterns. *Radiology* 1998;206:761-6.

81. Galesić K, Brkljacić B, Sabljar-Matovinović M et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology* 2000;51:667-75.

82. Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C et al. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 2001;32:836-41.

83. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:360-5.

84. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R et al. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:291-6.

85. Erenus M, Ilhan AH, Elter K. Effect of tibolone treatment on intima-media thickness and the resistive indices of the carotid arteries. *Fertil Steril* 2003;79:268-73.

86. Jurasic MJ, Lovrencic-Huzjan A, Bedekovic MR, Demarin V. How to monitor vascular aging with an ultrasound. *J Neurol Sci* 2007;257:139-42.

87. Kuzmić AC, Brkljacić B, Ivanković D, Galesić K. Doppler sonographic renal resistance index in healthy children. *Eur Radiol* 2000;10:1644-8.

88. Leftheriotis G, Geraud JM, Preckel MP, Saumet JL. Cerebral blood flow and resistances during hypotensive haemorrhage in the rabbit: transcranial Doppler and laser-Doppler flowmetry. *Clin Physiol* 1995;15:537-45.

89. Preckel MP, Leftheriotis G, Ferber C et al. Effect of nitric oxide blockade on the lower limit of the cortical cerebral autoregulation in pentobarbital-anaesthetized rats. *Int J Microcirc Clin Exp* 1996;16:277-83.

90. Alecu C, Gueguen R, Salvi P et al. Determinants of arterial stiffness in a apparently healthy population over 60 years. *J Hum Hypertens* 2006;20:749-56.

91. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationships to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.

92. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status. *Circulation* 2003;107:2089-95.

93. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1178-82

94. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1851-7.

95. Rahman S, Ismail AA, Ismail SB et al. Early manifestation of macrovasculopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:253-8.

96. Strain WD, Chaturvedi N, Dockery F et al. Increased arterial stiffness in Europeans and African Caribbeans with type 2 diabetes cannot be accounted for by conventional cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2006;19:889-96.

97. Gordin D, Rönnback M, Forsblom C et al. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1808-14.

98. Mäki JM, Räsänen J, Tikkanen H et al. Inactivation of the lysyl oxidase gene Lox leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation* 2002;106:2503-9.

99. Mercier N, Osborne-Pellegrin M, El Hadri K et al. Carotid arterial stiffness, elastic fibre

network and vasoreactivity in semicarbazide-sensitive amine-oxidase null mouse. *Cardiovasc Res* 2006;72:349-57.

100. Mercier N, El Hadri K, Osborne-Pellegrin M et al. Modifications of Arterial Phenotype in Response to Amine Oxidase Inhibition by Semicarbazide. *Hypertension* 2007;50:234-41

101. O'Rourke M. Systolic blood pressure: arterial compliance and early wave reflection, and their modification by antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1989;3 Suppl 1:47-52.

102. Safar ME and London GM. The arterial system in human hypertension, 1994, in Textbook of hypertension, Swales JD, Editor. London: publish: Blackwell Scientific. 85-102.

103. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation. 1997;96:308-15.

104 U.S. Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.

105. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003; 17-20.

106. London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.

107. London GM, Marchais SJ, Safar ME et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137-42.

108. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-8.

109. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P et al. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension* 1997;30:1425-30.

110. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59:1834-41

111. Blacher J, Pannier B, Guerin AP et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of

cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-4.

112. Blacher J, Safar ME, Pannier B et al. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:629-34.

113. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.

114. Benetos A, Okuda , Lajemi M et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-5.

115. Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc Res* 2009;81:637-48.

116. Peter I, Kelley-Hedgepeth A, Huggins GS et al. Association between arterial stiffness and variations in oestrogen-related genes. *J Hum Hypertens* 2009 Feb 5. [Epub ahead of print]

117. Avolio A. Genetic and environmental factors in the function and structure of the arterial wall. *Hypertension* 1995;26:23-37.

118. Benetos A, Gautier S, Ricard S et al. Influence of angiotensin converting enzyme and angiotensin II Type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94: 698-703.

119. Benetos A, Gardner JR, Zureik M et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:182-5.

120. Balkenstein EJ, Staessen JA, Wang JG et al. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population. *Hypertension* 2001; 38:1190-7.

121. Benetos A, Topouchian J, Ricard S et al. Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:44-7.

122. Safar ME, Lajemi M, Rudnichi A et al. Angiotensin-converting enzyme D/I gene

polymorphism and age-related changes in pulse pressure in subjects with hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:782-6.

123. Yasmin, Falzone R, Brown MJ. Determinants of arterial stiffness in offspring of families with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:292-8.

124. Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736-49.

125. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.

126. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44-52.

127. Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 2000;14:137-41.

128. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK et al. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolemia, coronary disease or cardiac transplant. *Lancet* 1991;338:270-3

129. Lehmann E, Watts GF, Gosling R. Aortic distensibility and hypercholesterolemia. *Lancet* 1992;340:1171-2.

130. Tell GS, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis. A review. *Stroke* 1988;19:423-30.

131. Safar M, Thomas F, Blacher J et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:72-5.

132. Snijder MB, Flyvbjerg A, Stehouwer CD et al. Relationship of adiposity with arterial stiffness as mediated by adiponectin in older men and women: the Hoorn Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:387-95.

133. El Feghali R, Topouchian J, Pannier B, Asmar R. Ageing and blood pressure modulate the relationship between metabolic syndrome and aortic stiffness in never-treated essential hypertensive patients. A comparative study. *Diabetes & Metabolism* 2007 ;33:183-8.

134. Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA et al. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: Focus on distinct definitions. *Int J Cardiol* 2008 Sep 18. [Epub ahead of print]

135. de Jongh RT, Ijzerman RG, Serné EH et al. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5100-6.

136. Tsai WC, Lin CC, Chen JY et al. Association of adiponectin with procollagen type I carboxyterminal propeptide in non-diabetic essential hypertension. *Blood Press* 2008;17:233-8

137. Kim JS, Kang TS, Kim JB et al. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2007;192:401-6.

138. Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens* 2007;25:2110-6.

139. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;6:166-9.

140. Safar ME, Benetos A. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2003; 16:249-58.

141. Karppanen H, Karppanen P, Mervaala E. Why and how to implement sodium, potassium, calcium, and magnesium changes in food items and diets? *J Hum Hypertens* 2005;19 Suppl 3:S10-9.

142. He J, Tell GS, Tang YC et al. Relation of electrolytes to blood pressure in men. The Yi people study. *Hypertension* 1991;17:378-85.

143. Fodor JG, Whitmore B, Leenen F, Larochelle P. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 5. Recommendations on dietary salt. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999 4;160:S29-34.

144. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.

145. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-9.

146. Faila M, Grappiolo A, Carugo S et al. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens 1997*; Suppl 12: 1659-64.

147. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Panagiotakos D et al. Cigar smoking has an acute detrimental effect on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2004;17:299-303.

148. Kool MJ, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short-and-long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-6

149. Lemogoum D, Van Bortel L, Leeman M et al. Ethnic differences in arterial stiffness and wave reflections after cigarette smoking. *J Hypertens* 2006;24:683-9.

150. Sassalos K, Vlachopoulos C, Alexopoulos N et al. The acute and chronic effect of cigarette smoking on the elastic properties of the ascending aorta in healthy male subjects. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:263-8.

151. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:707-14.

152. Boreham CA, Ferreira I, Twisk JW et al. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Hypertension* 2004;44:721-6.

153. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N. Exercise blood pressure response, albuminuria, and arterial stiffness in patients with hypertension. *Am J Med* 2009;122:e9.

154. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M et al. Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:972-7.

155. Heffernan KS, Karas RH, Kuvin JT et al. Carotid artery stiffness, high-density lipoprotein cholesterol and inflammation in men with pre-hypertension. *J Hum Hypertens*

2009 Feb 19. [Epub ahead of print]

156. Goldberg Y, Boaz M, Matas Z et al. Weight loss induced by nutritional and exercise intervention decreases arterial stiffness in obese subjects. *Clin Nutr* 2009;28:21-5.

157. Heffernan KS, Jae SY, Tomayko E et al. Influence of arterial wave reflection on carotid blood pressure and intima-media thickness in older endurance trained men and women with pre-hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29:193-200.

158. Roger Shinton, Gian Sagar. Lifelong exercise and stroke. *BMJ* 1993;307: 231-4.

159. Lajemi M, Labat C, Gautier S et al. Angiotensin II type 1 receptor-153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001;19:407-13

160. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2007;25:1421-6.

161. Boddaert J, Tamim H, Verny M, Belmin J. Arterial stiffness is associated with orthostatic hypotension in elderly subjects with history of falls. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:568-72.

162. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Knetsch AM et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006;24:339-44.

163. Colbert S, O'Hanlon DM, Page R et al. Haemodynamic changes with the laryngeal mask airway off the cuff. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:514-7.

164. Kayhan Z, Aldemir D, Mutlu H, Ogus E. Which is responsible for the haemodynamic response due to laryngoscopy and endotracheal intubation? Catecholamines, vasopressin or angiotensin? *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:780-5.

165. Critchley LA, Stuart JC, Short TG, Gin T. Haemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *Br J Anaesth* 1994;73:464-70.

166. Wongprasartsuk P, Sear JW. Anaesthesia and isolated systolic hypertension-

pathophysiology and anaesthesia risk. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:619-28.

167. Kirvela M, Scheinin M, Lindgren L. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in diabetic and non-diabetic uraemic patients. *Br J Anaesth* 1995;74:60-5.

168. Van Gorp A, Van Ingen Schenau DS, Willigers J et al. A technique to assess aortic distensibility and compliance in anesthetized and awake rats. *Am J Physiol* 1996;270:H780-6.

169. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004;22:511-7.

170. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y et al. Preoperative pulse wave velocity fails to predict hemodynamic responses to anesthesia and surgical stimulation. *J Clin Anesth* 1999;11:285-9

171. Sharwood-Smith G, Bruce J, Drummond G. Assessment of pulse transit time to indicate cardiovascular changes during obstetric spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006;96:100-5.

172. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90

173. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001; 19:381–7.

174. Shiburi CP, Staessen JA, Maseko M et al. Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry. *Am J Hypertens* 2006;19:40-46.

175. Salvi P, Lio G, Labat C et al. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens* 2004;22:2285-93.

176. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000;36:952-6.

177. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)*

2002;103:371-7.

178. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2000;13:165-71.

179. Avolio AP, Chen SG, Wang RP et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-8.

180. Benetos A, Tsoucaris-Kupfer D, Favereau X et al. Carotid artery tonometry: an accurate non-invasive method for central aortic pulse pressure evaluation. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S144-5.

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

182. Laurent S, Ca Viezel B, Beck L. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23:878-83

183. Girerd X, Mourad JJ, Acar C. Noninvasive measurement of medium-sized artery intima-media thickness in humans: in vitro validation. *J Vasc Res* 1994;31:114-20.

184. Meinders JM, Kornet L, Hoeks AP. Assessment of spatial inhomogeneities in intima media thickness along an arterial segment using its dynamic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H384-91.

185. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P et al. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1017-23.

186. van Ittersum FJ, Schram MT, van der Heijden-Spek JJ et al. Autonomic nervous function, arterial stiffness and blood pressure in patients with Type I diabetes mellitus and normal urinary albumin excretion. *J Hum Hypertens* 2004;18:761-8.

187. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D et al. Multiaxial mechanical characteristics of carotid plaque: analysis by multiarray echotracking system. *Stroke* 2007;38:117-23.

188. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601-6.

189. Nakano H, Okazaki K, Ajiro Y et al. Clinical usefulness of measuring pulse wave velocity in predicting cerebrovascular disease: evaluation from a cross-sectional and longitudinal follow-up study. *J Nippon Med Sch 2001*; 68:490–7.

190. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; i:307-10.

191. Millasseau S, Stewart AD, Patel SJ et al. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity. Influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 2005; 45:222-6.

192. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2079-90.

193. Ouzounian JG, Masaki DI, Abboud TK, Greenspoon JS. Systemic vascular resistance index determined by thoracic electrical bioimpedance predicts the risk for maternal hypotension during regional anesthesia for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1019-25.