



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>



ECOLE DOCTORALE BIOSE (BIOLOGIE-SANTE-ENVIRONNEMENT)

Thèse

présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par

Paolo SALVI

**NOUVELLES APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES POUR L'ÉVALUATION
DU VIEILLISSEMENT DES GROS TRONCS ARTÉRIELS
PAR L'ÉTUDE DE LA DISTENSIBILITÉ ARTÉRIELLE ET DE L'ANALYSE
DE LA COURBE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ L'HOMME**

le 20 Juillet 2010

Rapporteurs :

Jacques	BODDAERT	Université Pierre et Marie Curie Paris VI
Jean Jacques	MOURAD	Université Paris XIII

Membres du Jury :

Athanase	BENETOS	Université Henri Poincaré Nancy I - directeur de thèse
Georges	KALTENBACH	Université de Strasbourg
Patrick	ROSSIGNOL	Université Henri Poincaré Nancy I - codirecteur de thèse
Michel E.	SAFAR	Université René Descartes Paris V

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY I
ECOLE DOCTORALE BioSE (BIOLOGIE-SANTÉ-ENVIRONNEMENT)

Thèse

présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARÉ

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Par

Paolo SALVI

**NOUVELLES APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES POUR L'ÉVALUATION
DU VIEILLISSEMENT DES GROS TRONCS ARTÉRIELS
PAR L'ÉTUDE DE LA DISTENSIBILITÉ ARTÉRIELLE ET DE L'ANALYSE
DE LA COURBE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE CHEZ L'HOMME**

Nancy, le 20 Juillet 2010

Unité INSERM U961 - Risque Cardiovasculaire, Rigidité-Fibrose et Hypercoagulabilité
Université de Nancy - 9, avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Résumé

Nouvelles approches méthodologiques pour l'évaluation du vieillissement des gros troncs artériels par l'étude de la distensibilité artérielle et de l'analyse de la courbe de la pression artérielle chez l'homme.

La création, la validation et le développement du tonomètre PulsePen® ainsi que la vérification de nouvelles approches méthodologiques pour l'évaluation du vieillissement des gros troncs artériels constituent l'objet de cette thèse. Trois appareils utilisés dans la pratique clinique et dans la recherche pour déterminer la vitesse de l'onde de pouls, se basant sur trois méthodes différentes, ont été comparés. Cette étude confirme la fiabilité du PulsePen® et du Complior® pour l'étude des propriétés viscoélastiques de l'aorte. Les valeurs de normalité de la vitesse de l'onde de pouls mesurée avec le PulsePen® ont été définies par une étude multicentrique chez les jeunes en âge scolaire, entre 6 et 20 ans. Cette étude a fourni les valeurs de référence en percentiles, en fonction de l'âge et de la taille. Les valeurs de référence de la vitesse de l'onde de pouls ont été définies aussi pour les sujets âgés de plus de 80 ans dans l'étude multicentrique PARTAGE. Dans la même étude, l'analyse de la morphologie de la courbe de pression centrale a permis de démontrer une importante corrélation entre l'amplification de la pression artérielle et la présence de cardiopathie chez les sujets âgés. Enfin, l'étude a porté sur le rapport entre rigidité vasculaire et athérosclérose, et l'influence des facteurs déterminants le syndrome métabolique sur l'épaisseur intima-media et sur la vitesse de l'onde de pouls. D'autre part, nous avons démontré le rôle indépendant de la stéatose hépatique sur la rigidité artérielle.

Mots clés : hypertension artérielle, maladie cardiaque, pression artérielle, rigidité aortique, syndrome métabolique, vitesse d'onde de pouls, vieillissement artériel.

Abstract

Development of new methods to study arterial aging by determination of arterial distensibility and arterial pulse wave analysis in humans.

The object of this thesis is conception, validation and development of PulsePen® tonometer and study of new methods to evaluate the aging of aorta and its principal branches. Three devices currently used in clinical practice to determine pulse wave velocity, using three different methods, were compared. This study confirmed the reliability of PulsePen® and Complior® devices to investigate the viscoelastic properties of the large arteries. Reference values of pulse wave velocity in children and teenagers were defined in a multicentric study. This study provided the percentiles of reference values depending on age and height. The multicentric study PARTAGE identified the reference values of pulse wave velocity about a population of elderly aged >80 years. This study demonstrated that pulse wave velocity and blood pressure amplification are complementary methods in studying cardiovascular risk and that pulse wave velocity is more linked to major cardiovascular risk factors, whereas blood pressure amplification is strongly linked to the presence of heart disease and for which low values can be considered as the expression of cardiac damage in elderly. Finally the relationship between arterial stiffness and atherosclerosis was studied, besides the influence of factors determining metabolic syndrome on intima-media thickness and pulse wave velocity. The independent and significant role of non alcoholic fatty liver disease on arterial stiffness was shown.

Keywords: arterial stiffness, arterial aging, blood pressure, heart disease, hypertension, metabolic syndrome, pulse wave velocity.

Unité INSERM U961 - Risque Cardiovasculaire, Rigidité-Fibrose et Hypercoagulabilité
Université de Nancy - 9, avenue de la forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

à mon "Papà"
(... me manques !)

En guise d'introduction : les fondements

*Dieu créa l'homme à son image,
à l'image de Dieu il le créa,
homme et femme il les créa.*

(Genèse, 1.27)

Quelle chance !

Quelle chance pour les chercheurs !

Face aux beautés de la nature on reste toujours surpris, étonnés et l'on ne peut que contempler la création ;
mais les chercheurs dans le domaine de la physiologie humaine ont encore plus de chance !

Ils ont la possibilité de s'approcher de Dieu et participer au mystère de la création.

Pendant ces années passées à Nancy j'ai compris une chose fondamentale sur la façon d'aborder l'étude de la physiologie et de l'hémodynamique en particulier. J'ai appris qu'il faut savoir s'étonner face à la nature et au génie du Créateur ; qu'il faut savoir rester en silence et « être à l'écoute ... », et ne pas seulement essayer toujours de limiter et cerner les phénomènes physiologiques dans des lois physiques définies par nous mêmes.

Notre capacité de compréhension est proportionnelle à la capacité d'aimer le mystère et le génie de la création.

TABLE DES MATIERES

LES FONDEMENTS	9
TABLE DES MATIERES.....	11
INTRODUCTION GENERALE	13
<i>Préambule</i>	<i>13</i>
<i>Objet et but de la thèse</i>	<i>14</i>
<i>Structure de la thèse</i>	<i>15</i>
BASES METHODOLOGIQUES : PRINCIPES D'HEMODYNAMIQUE VASCULAIRE	17
LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE	17
LA PRESSION PULSEE	20
<i>Propriétés mécaniques des gros troncs artériels.....</i>	<i>21</i>
<i>La vitesse de l'onde de pouls.....</i>	<i>26</i>
Vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale	27
LA PRESSION ARTERIELLE CENTRALE	29
<i>Les ondes de réflexion</i>	<i>30</i>
Les lieux de réflexion.....	31
Les résistances vasculaires périphériques	31
Les points de bifurcation des artères	32
Les plaques athéromateuses	32
Réflexion et pression périphérique.....	32
Réflexion et pression centrale	33
<i>Le Phénomène d'Amplification</i>	<i>34</i>
Facteurs qui influent le phénomène de l'amplification de la PA.....	34
La rigidité vasculaire (arterial stiffness).....	35
La longueur de l'aorte (taille du sujet)	36
La fréquence cardiaque	37
<i>Analyse de la courbe de pression centrale</i>	<i>38</i>
Index d'Augmentation	40
Pression artérielle centrale et risque cardiovasculaire	42
La tonométrie artérielle	44
Le tonomètre PulsePen®	47
ETUDES CLINIQUES	49
I : COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES POUR LA DETERMINATION DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS.....	49
Méthodes.....	52
Résultats.....	53
Conclusions.....	58
II : VALEURS DE REFERENCE DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS CHEZ LES ENFANTS ET LES JEUNES ADULTES EN AGE SCOLAIRE	59
Méthodes.....	59
Résultats.....	61
Conclusions.....	66
III : L'ETUDE PARTAGE.....	67

Rationnel de l'Etude PARTAGE	67
Méthodes.....	71
<i>Etude PARTAGE : Vitesse de l'onde de pouls et pression artérielle chez les sujets très âgés</i>	73
Résultats.....	73
Conclusions.....	77
<i>Etude PARTAGE : Maladie cardiaque et amplification de la pression artérielle chez les sujets très âgés</i>	79
Résultats.....	79
Conclusions.....	86
IV : ETUDE CARDIO-GOOSE : INFLUENCE DE LA STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE ET DU SYNDROME METABOLIQUE SUR L'ARTERIOSCLEROSE ET L'ATHEROSCLEROSE	87
Méthodes.....	87
Résultats.....	89
Conclusions.....	92
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	93
REMERCIEMENTS	97
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	99
ANNEXES	105
 Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Bénétos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. J Hypertens. 2004 Dec;22(12):2285-2293.....	107
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; 22:669-677.	117
Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, Salvi P, Mandry D, Marie PY, Karcher G, Rossignol P, Zannad F, Benetos A. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. Hypertension. 2009; 54:421-426.....	127
Reusz GS, Csepkekal O, Temmar M, Kis É, Bachir Cherif A, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers Hypertension 2010; 56:217-224	133
Salvi P, Meriem C, Temmar M, Marino M, Sari-Ahmed M, Labat C, Alla F, Joly L, Safar ME, Benetos A. Association of current weight and birth weight with blood pressure levels in Saharan and European teenager populations. Am J Hypertens. 2010; 23:379-386.	141
Alecu C, Labat C, Kearney-Schwartz A, Fay R, Salvi P, Joly L, Lacolley P, Vespignani H, Benetos A. Reference values of aortic pulse wave velocity in elderly. J Hypertens. 2008; 26:2207-2212.	149
Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, Miljkovic D, Guillemin F, Zamboni M, Labat C, Perret-Guillaume C. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE Study. J Hypertens. 2010; 28:41-50.	155
Salvi P, Safar ME, Labat C, Borghi C, Lacolley P, Benetos A. Heart disease and changes in pulse wave velocity and pulse pressure amplification in the elderly over 80 years: the PARTAGE Study. J Hypertens. 2010; 28:000-000. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833c48de	165
Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, Salvi P, Smulyan H, Safar ME. Pulse pressure amplification. A mechanical biomarker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1032-1037.....	173
Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarini G, Comandini G, Praticò A, Borghi C, Benetos A, Pazzi P. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. J Hypertension. 2010; 28:1699-1707.....	179
RESUME	188
ABSTRACT	188

INTRODUCTION GENERALE

Préambule

Le 8 mars 2002 le brevet international pour un « appareil pour la détermination non-invasive de la pression artérielle polydistrictuelle, pour l'analyse de la morphologie de la courbe de la pression artérielle et pour la détermination de la vitesse de l'onde de pouls » (brevet 0001338900) a été déposé aux noms de Paolo Salvi et Giuseppe Lio. Ce brevet est le fruit de dix années de travail entre l'auteur de cette thèse et son proche collaborateur et ami Giuseppe Lio.

A la fin de l'année 2004, l'article de validation de ce tonomètre (PulsePen®) a été publié sur le *Journal of Hypertension*¹ (voir l'article dans les « Annexes »). Actuellement cet appareil est utilisé dans le monde entier dans de nombreuses études cliniques.

Pendant ces dernières années, la paternité du brevet a poussé l'auteur de la thèse qui suit à concentrer son activité clinique, son travail, et surtout son cœur dans l'approfondissement des thématiques de l'hémodynamique vasculaire et au service du développement de la tonométrie et ses possibles implications cliniques.

Objet et but de la thèse

Les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels jouent un rôle essentiel dans l'hémodynamique cardiovasculaire, surtout dans la détermination de la pression artérielle systolique^{2,3}. Il a été démontré que la rigidité artérielle est un prédicteur indépendant de morbidité et mortalité cardiovasculaire⁴⁻⁶, en particulier chez les patients en insuffisance rénale pré-terminale⁷⁻¹⁰, chez les hypertendus^{4,11} et chez les sujets avec une maladie coronarienne^{12,13} et les sujets âgés⁵.

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls est aujourd'hui établie au niveau international comme étant un test simple, facile à faire, rapide, bien toléré par le patient et reproductible pour l'évaluation de la rigidité des gros troncs artériels¹⁴⁻²⁰. La détermination de la vitesse de l'onde de pouls peut jouer un rôle très important dans la prévention cardiovasculaire et dans l'évaluation de l'efficacité du traitement^{9,11}, si bien que les récentes recommandations de l'ESH-ESC recommandent la mesure de la vitesse de l'onde de pouls dans la pratique clinique. Cette méthode a été insérée à plein titre dans les protocoles diagnostiques de l'hypertension artérielle²¹.

L'analyse de la morphologie de la courbe de la pression artérielle centrale est une autre méthode de plus en plus utilisée pour l'évaluation de l'état de rigidité artérielle^{3,22,23}. Les principaux paramètres liés à l'analyse de la courbe de pression sont la détermination de l'index d'augmentation et de l'amplification de la pression artérielle^{3,23,24}. Cependant, l'interprétation des données résultantes de l'analyse de la courbe de pression artérielle n'est pas univoque entre les chercheurs, et le débat est toujours ouvert.

La tonométrie artérielle est une méthode qui permet une étude globale de ces éléments de recherche sur la rigidité artérielle. Grâce à cette méthode il est possible d'obtenir à la fois la vitesse de l'onde de pouls et la morphologie de la courbe de pression centrale.

La création, la validation et le développement du tonomètre PulsePen® ainsi que la vérification de nouvelles approches méthodologiques pour l'évaluation du vieillissement des gros troncs artériels constituent l'objet de cette thèse.

Le tonomètre PulsePen® a été comparé avec les autres appareils utilisés dans la pratique clinique et dans la recherche pour déterminer la vitesse de l'onde de pouls.

Les valeurs de référence de la vitesse de l'onde de pouls mesurée avec le PulsePen® ont été définies chez les jeunes en âge scolaire (entre 6 et 20 ans) et chez les sujets âgés de plus de 80 ans.

L'analyse de la morphologie de la courbe de pression centrale a permis de démontrer une corrélation étroite entre l'amplification de la pression artérielle et la présence de cardiopathies chez les sujets âgés.

Ensuite, cette étude a analysé le rapport entre rigidité vasculaire et athérosclérose, et l'influence des facteurs déterminant le syndrome métabolique sur l'épaisseur intima-media et sur la vitesse de l'onde de pouls. Enfin, cette étude a démontré le rôle indépendant de la stéatose hépatique sur la rigidité artérielle.

Structure de la thèse

La première partie de cette thèse est consacrée à la présentation de l'état de l'art sur la physiologie vasculaire et les *interrelations* complexes entre l'éjection systolique et les gros troncs artériels. On souligne ici l'importance des propriétés mécaniques de l'aorte et des gros troncs artériels, en insistant sur le concept de rigidité vasculaire, sur le phénomène de l'amplification de la pression artérielle et sur l'importance de l'analyse de la morphologie de la courbe de la pression artérielle centrale.

La deuxième partie présente les études cliniques et les publications éditées :

- I. Comparaison des différentes méthodes pour la détermination de la vitesse de l'onde de pouls²⁵.
- II. Valeurs de référence de la vitesse de l'onde de pouls chez les enfants et les jeunes adultes en âge scolaire^{26,27}.
- III. L'étude PARTAGE, qui comprend deux paragraphes correspondants à deux publications :
 - a. Vitesse de l'onde de pouls et pression artérielle chez les sujets très âgés²⁸.
 - b. Maladie cardiaque et amplification de la pression artérielle chez les sujets très âgés²⁹.
- IV. Etude Cardio-GOOSE : Influence de la stéatose hépatique non alcoolique et du syndrome métabolique sur l'artériosclérose et l'athérosclérose³⁰.

La troisième partie est consacrée à la discussion et à l'évaluation des perspectives éventuelles de ces différents travaux.

Dans les « Annexes » sont citées toutes les publications en tant qu'auteur ou co-auteur.

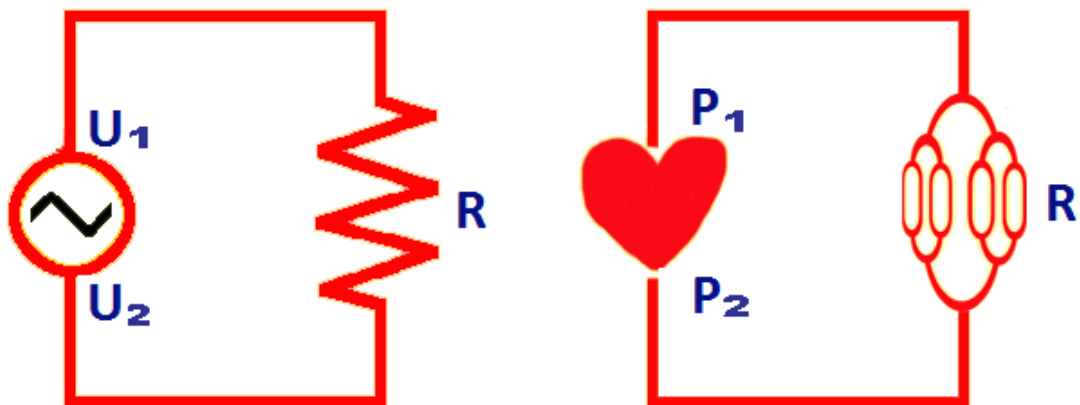
BASES METHODOLOGIQUES : PRINCIPES D'HEMODYNAMIQUE VASCULAIRE

LA PRESSION ARTERIELLE MOYENNE

Pour mieux comprendre les bases de l'hémodynamique vasculaire nous pouvons recourir à quelques notions de base en commun avec les systèmes électriques et hydrauliques.

Nous pouvons considérer le système cardiovasculaire comme un simple système hydraulique : une pompe (le cœur) ayant une activité rythmique (systole → diastole → systole...) qui pousse un liquide (le sang) à travers un conduit (l'aorte). Celui-ci se divise à répétition (artère périphériques → artérioles → capillaires) pour atteindre ainsi les territoires les plus éloignés (les tissus).

Ce système hydraulique présente des analogies évidentes avec un système électrique : en effet d'habitude on utilise des modèles électriques pour étudier les phénomènes d'hémodynamique vasculaire.



La loi d'Ohm dit que dans un système électrique fermé la différence de potentiel entre le début et la fin du système ($\Delta U = U_2 - U_1$) est donnée par l'intensité du courant fourni (I) multipliée par la résistance du système (R).

$$\Delta U = I \cdot R$$

Une condition analogue se produit dans le système cardiovasculaire, ainsi la loi qui explique la pression (P) dérive directement de la loi d'Ohm :

- la différence de pression entre les extrêmes de la circulation systémique ($\Delta P = P_2 - P_1$) remplace la différence de potentiel ($\Delta U = U_2 - U_1$) ;
- le débit cardiaque (Dc) remplace l'intensité du courant fourni (I) ;
- les résistances vasculaires périphériques (Rp) remplacent la résistance du système (R) ;

donc:

$$\Delta P = Dc \cdot R_p$$

Etant donné qu'à proximité du cœur la pression veineuse est considérée comme négligeable, nous pouvons considérer la valeur de pression artérielle comme étant la valeur de la pression artérielle au niveau de l'aorte ascendante (PA) ; il est donc possible de simplifier la formule ci-dessus de la façon suivante:

$$PA = Dc \cdot Rp$$

Le débit cardiaque (Dc) étant le produit du volume d'éjection systolique (Vs) multiplié par la fréquence cardiaque (Fc), nous pouvons simplifier la formule :

$$PA = Vs \cdot Fc \cdot Rp$$

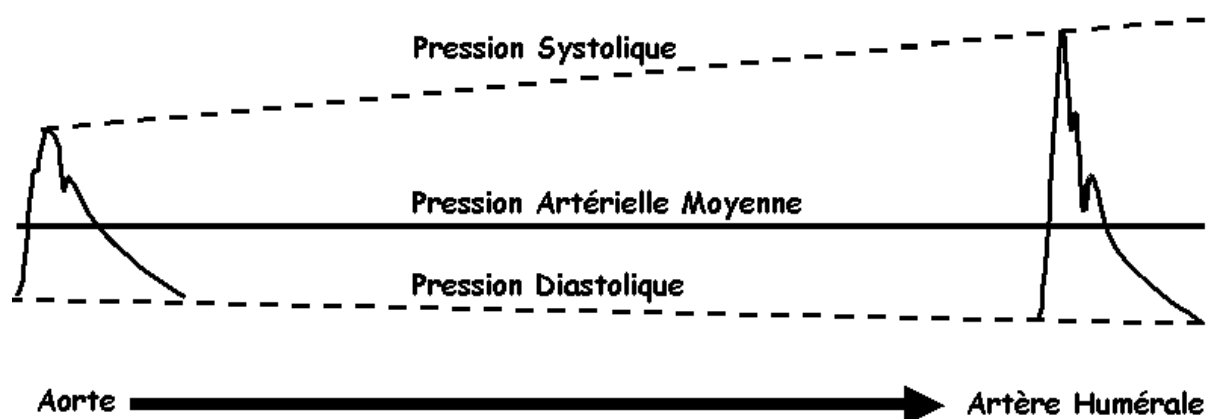
Cependant il faut tenir compte du fait que les valeurs de pression artérielle changent pendant le cycle cardiaque et que le terme « PA », de la formule précédente, représente la pression artérielle moyenne (PAM), donc :

$$PAM = Vs \cdot Fc \cdot Rp$$

$$PA \text{ Moyenne} = \text{Volume systolique} \cdot \text{Fréquence} \cdot \text{Résistances périphériques}$$

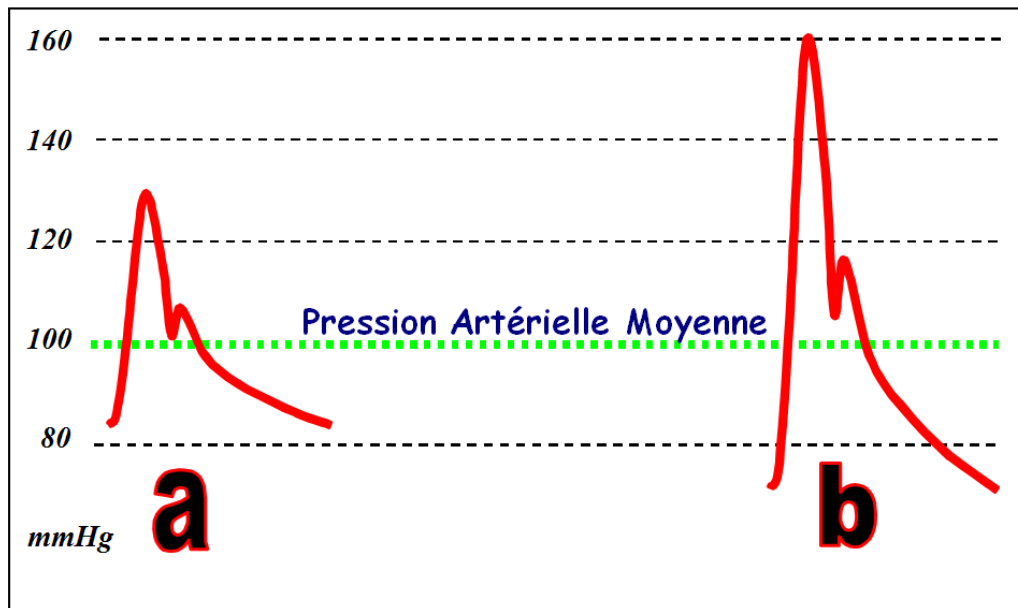
Sur la base de cette formule, les valeurs de pression artérielle ne sembleraient être subordonnées qu'à trois facteurs: le volume d'éjection systolique, la fréquence cardiaque et les résistances vasculaires périphériques. Cette formule a accompagné toutes les années d'étude de médecine de ma génération. Pendant plusieurs décennies, aussi bien dans la recherche que dans la clinique, quand il était question de pression artérielle, l'attention générale était toujours focalisée sur ces éléments déterminants la pression artérielle moyenne. La pression artérielle moyenne est, bien sûr, un facteur très important que nous ne pouvons et ne devons pas négliger.

De plus la pression artérielle moyenne a une autre caractéristique très intéressante : elle est relativement « stable » au travers de l'arbre artériel, c'est-à-dire que sa valeur reste inchangé à partir de l'aorte jusqu'aux artères périphériques.



Cependant ces trois paramètres (Vs, Fc, Rp) sont-ils suffisants pour définir les variations de la pression artérielle que l'on relève aussi bien dans des conditions physiologiques que dans des conditions pathologiques ?

Le dessin suivant représente la situation concernant deux sujets avec des valeurs de pression artérielle très différentes : le première sujet, à gauche sur le dessin (sujet « a »), a une pression artérielle diastolique de 80 mmHg et une pression artérielle systolique de 130 mmHg ; tandis que le deuxième sujet, à droite sur le dessin (sujet « b »), a une pression artérielle diastolique de 60 mmHg et une pression artérielle systolique de 160 mmHg.



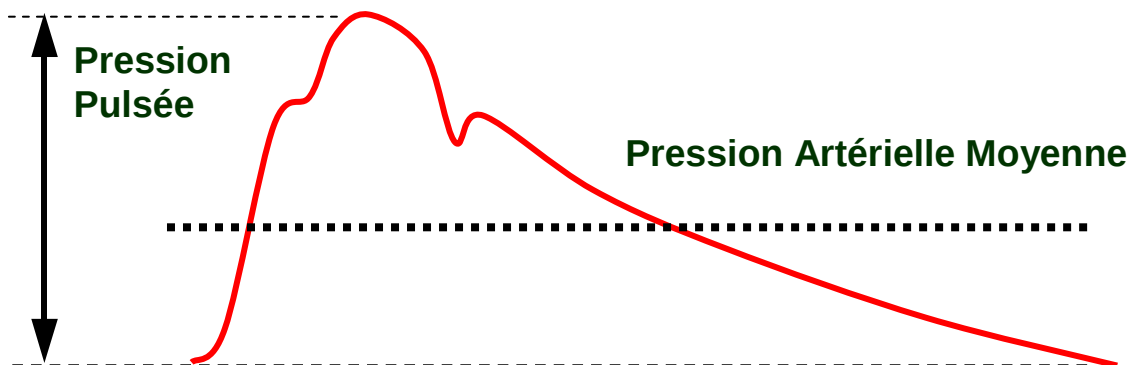
Le sujet « a » est caractérisé par des valeurs de pression artérielle dans les limites de la normalité, par contre le sujet « b » présente une condition d'évidente hypertension systolique isolée. Pourtant, tous les deux ont la même valeur de pression artérielle moyenne (100 mmHg). Donc, tous les deux pourraient avoir la même fréquence cardiaque, le même volume d'éjection systolique et les mêmes résistances vasculaires périphériques. Ainsi, à la même valeur de pression artérielle moyenne correspondent des valeurs de pression artérielle très différentes. Il est évident que les trois paramètres, notamment fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique et résistances vasculaires périphériques, ne peuvent pas expliquer à eux seuls les valeurs de la pression artérielle systémique.

Pour l'étude de la pression artérielle il faut tenir compte de la composante pulsatile de la PA, c'est-à-dire la pression pulsée qui représente les oscillations des valeurs de pression artérielle autour de la pression moyenne.

LA PRESSION PULSEE

Une analyse correcte de l'hémodynamique cardiovasculaire ne peut pas faire abstraction des deux composantes de la pression artérielle qui sont distinctes mais interdépendantes :

- une composante continue, constante: la pression artérielle moyenne,
- une composante pulsée: la pression pulsée ou pression différentielle, qui représente les oscillations des valeurs de pression artérielle autour des valeurs moyennes de la pression artérielle.



Comme nous l'avons vu ci-dessus, la composante constante dépend de 3 facteurs :

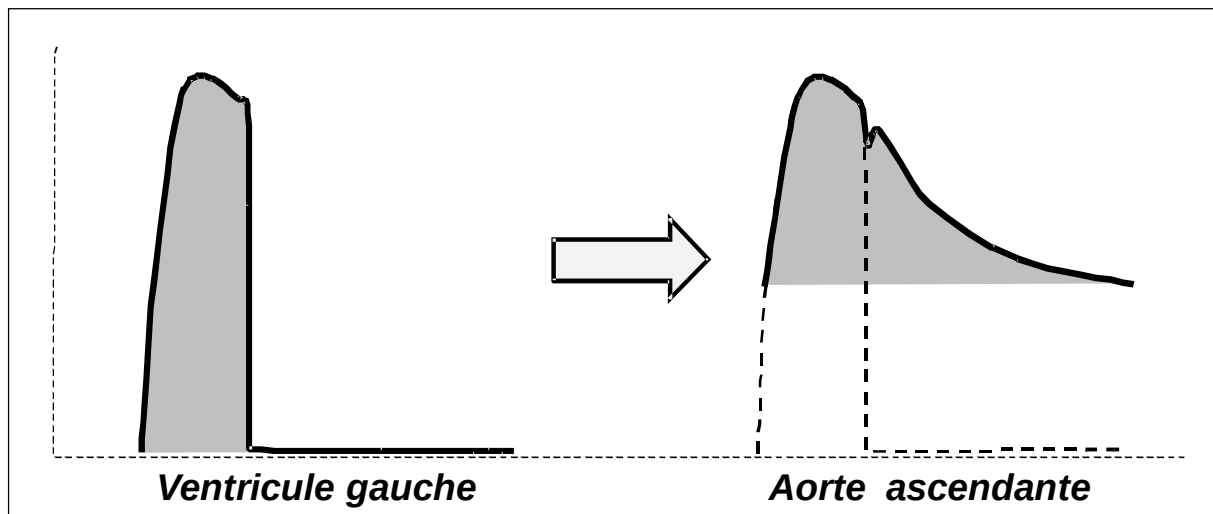
- la fréquence cardiaque,
- le volume d'éjection systolique,
- les résistances vasculaires périphériques.

La composante pulsatile, c'est-à-dire la pression pulsée, dépend elle aussi de 3 facteurs :

- les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels,
- les ondes de réflexion de la pression artérielle,
- la vitesse de l'éjection ventriculaire gauche.

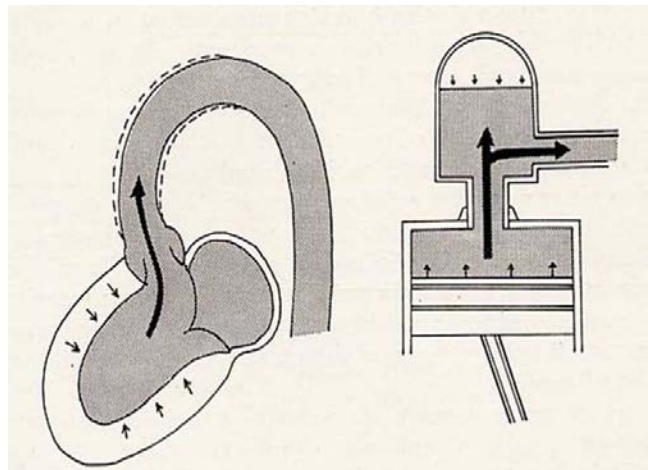
Propriétés mécaniques des gros troncs artériels

Les grosses artères jouent un rôle décisif dans la régulation de la pression artérielle et du flux périphérique. L'aorte et les grosses artères ont non seulement la fonction de conduire le sang oxygéné du cœur jusqu'aux organes périphériques, mais également une fonction d'amortissement, qui consiste à amortir la pulsativité de la pression artérielle provenant de l'éjection systolique du ventricule gauche. Chaque révolution cardiaque alterne une phase de contraction ventriculaire, pendant laquelle un certain volume de sang est brutalement jeté dans le système artériel (temps systolique), à une phase de relâchement (temps diastolique), qui permet le remplissage ventriculaire après la systole.



Donc le rôle des grosses artères est de convertir le régime rythmique, intermittent, généré par la pompe cardiaque en un régime continu à la périphérie du système vasculaire. En effet, après l'éjection ventriculaire gauche et la fermeture des valvules aortiques, la plupart du sang est « stocké » dans l'aorte et dans les gros troncs artériels.

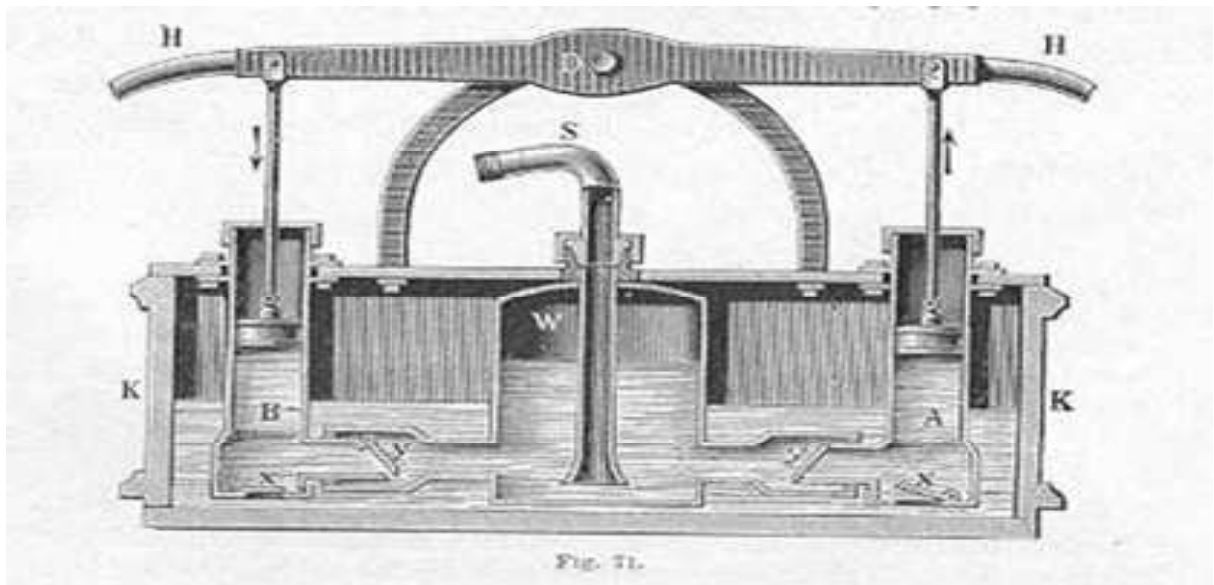
Pendant la phase diastolique suivante, grâce à leurs propriétés viscoélastiques les grosses artères retournent à la condition de repos et poussent le sang vers la périphérie (effet Windkessel), en garantissant de bons niveaux de pression artérielle également durant la phase diastolique.



L'effet Windkessel (Wind = air et Kessel = citerne) était utilisé, à titre d'exemple, au début du siècle passé par les pompiers. Ils utilisaient une pompe dotée d'une activité rythmique, mais, cependant, cet appareil était en mesure de fournir un flux continu d'eau pour éteindre les incendies. Dans la phase de

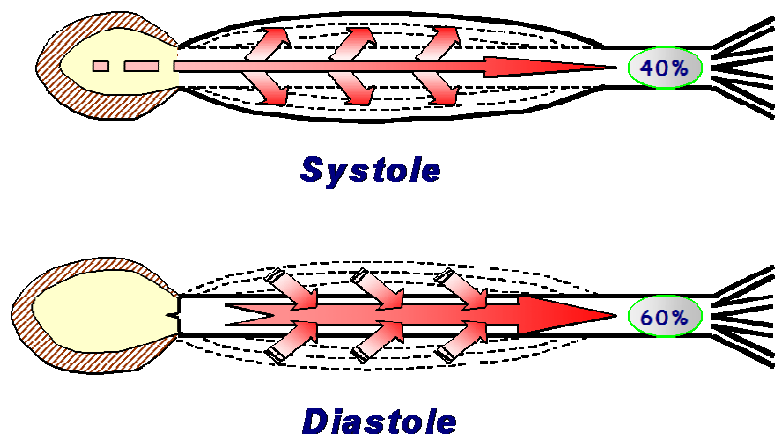


compression, seulement une partie de l'eau est poussée vers l'extérieur, le reste étant stocké dans une chambre fermée remplie d'air. Ici l'air est donc comprimé, et dans la phase de décompression de la pompe, c'est l'air qui va pousser l'eau à l'extérieur. Le résultat est l'expulsion d'un flux d'eau continu.



L'effet Windkessel se retrouve également au niveau du cœur. On passe donc d'un flux intermittent à la sortie du cœur, à un flux continu au niveau des organes et des tissus périphériques: ceci est possible grâce aux propriétés viscoélastiques de l'aorte et des grosses artères.

En condition de normalité, c'est-à-dire quand les propriétés viscoélastiques sont bien préservées, dans la phase systolique moins de 40% du sang seulement est poussé à la périphérie, et plus de 60% est stocké dans l'aorte et dans les gros troncs artériels. Dans la phase diastolique, après la fermeture des valvules



aortiques, l'aorte qui a été « remplie » et « gonflée comme un ballon » pendant la phase systolique tend à revenir à la condition de tension de repos, en déterminant donc une poussée propulsive vers la périphérie³¹. En d'autres termes: l'énergie potentielle emmagasinée sur les parois de l'aorte pendant la phase systolique se transforme en énergie cinétique dans la phase diastolique, et ceci en poussant vers la périphérie le sang accumulé. De cette façon l'aorte agit comme un sorte de « pompe de la phase diastolique ». C'est exactement ce que nous avons constaté pour le phénomène de Windkessel, quand l'air comprimé pousse l'eau à l'extérieur du système.

Les propriétés viscoélastiques de l'aorte et des gros troncs artériels dépendent du rapport entre les composantes de la paroi artérielle : l'élastine, le collagène et la musculature lisse. L'état structurel et fonctionnel de l'artère conditionne et définit donc sa capacité d'amortissement de l'onde systolique.

$$\text{Propriété viscoélastique de l'aorte} = \frac{\text{Fibres élastiques}}{\text{Fibres collagènes}}$$

Plusieurs conditions paraphysiologiques ou cliniques peuvent modifier les caractéristiques anatomiques des artères, en causant une réduction des propriétés viscoélastiques: notamment l'âge, l'hypertension artérielle, ou des phénomènes d'athérosclérose et des foyers inflammatoires de la paroi artérielle.

Le vieillissement est caractérisé par une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle, liée à des changements structurels. L'augmentation de l'activité de l'élastase, et la synthèse réduite d'élastine causent une raréfaction et une fragmentation des fibres élastiques, donc une réduction du rapport élastine / collagène.

MODIFICATIONS STRUCTURALES OU FONCTIONNELLES DE LA PAROI ARTERIELLE
INDUITES PAR L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET PAR LE VIEILLISSEMENT³¹

Modifications de la paroi artérielle	Hypertension	Vieillessement
épaississement intimal	+	++
prolifération endothéliale	+	+
cellules mononuclées dans l'intima	+	++
activité synthétique des cellules endothéliales	+	++
vasodilatation endothélium-dépendante	-	-
perméabilité endothéliale aux macromolécules	++	++
hypertrophie de la média	++	++
prolifération des cellules musculaires lisses	++	++
contenu en collagène de la media	++	0/+
contenu en élastine de la média	0/+	--
rigidité pariétale	+++	+++

Le **vieillessement** de la paroi artérielle se caractérise essentiellement par une diminution de son contenu en élastine

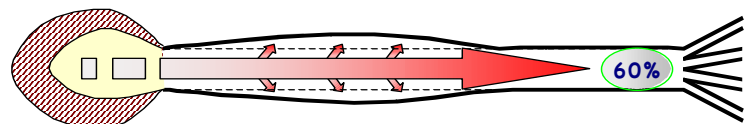
L'**hypertension artérielle** se caractérise par une augmentation du contenu en collagène

L'hypertension artérielle est caractérisée par une augmentation de la synthèse du collagène, ce qui engendre une accumulation de collagène, sans aucun changement dans la concentration relative d'élastine. Ce processus peut être accompagné par des changements fonctionnels, comme l'hypertonie de la musculature lisse, et des phénomènes de « remodelage » de la paroi artérielle (hypertrophie et hyperplasie des cellules musculaires lisses et altérations de la fonction endothéliale).

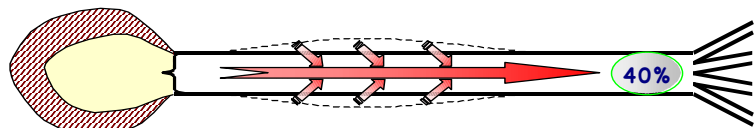
Il est donc évident que la rigidité artérielle n'est pas synonyme d'athérosclérose. Néanmoins ces deux pathologies peuvent coexister, de même que des phénomènes importants d'athérosclérose, avec des calcifications répandues, peuvent aussi bien déterminer un certain degré de rigidité vasculaire. De toute manière il est préférable de maintenir bien séparées et distinctes les notions d'athérosclérose et de rigidité artérielle.

Les modifications des propriétés viscoélastiques des artères causent une condition de rigidité vasculaire et une réduction de la distensibilité de l'aorte et des gros troncs artériels.

Dans ces conditions, seulement moins de 40% du sang seulement est stocké par l'aorte pendant la systole et rendu pendant la diastole, alors que plus de 60% du sang est poussé directement à la périphérie.



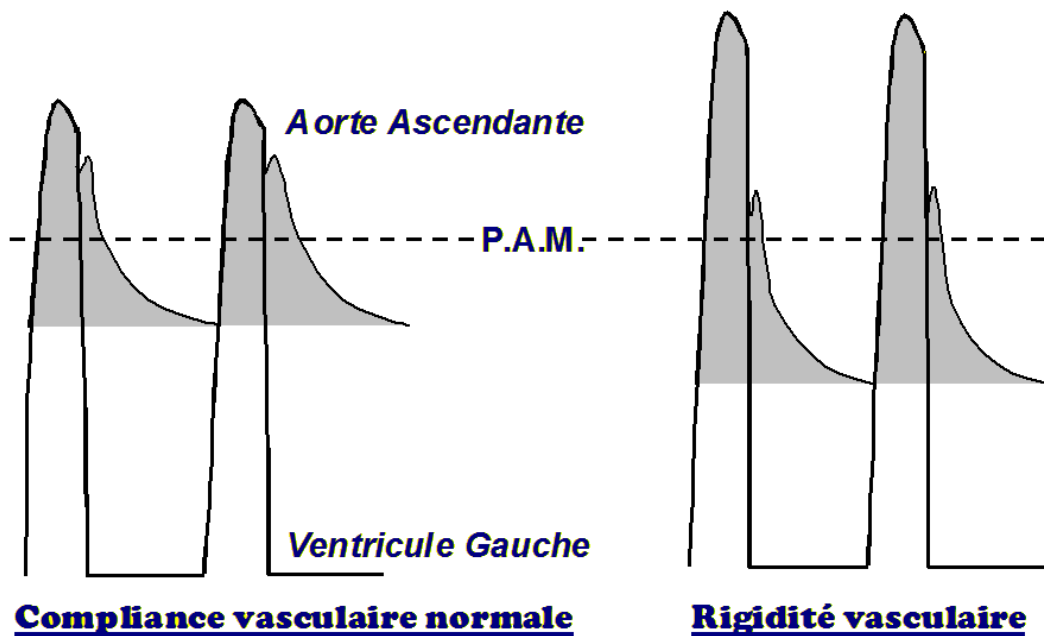
Systole



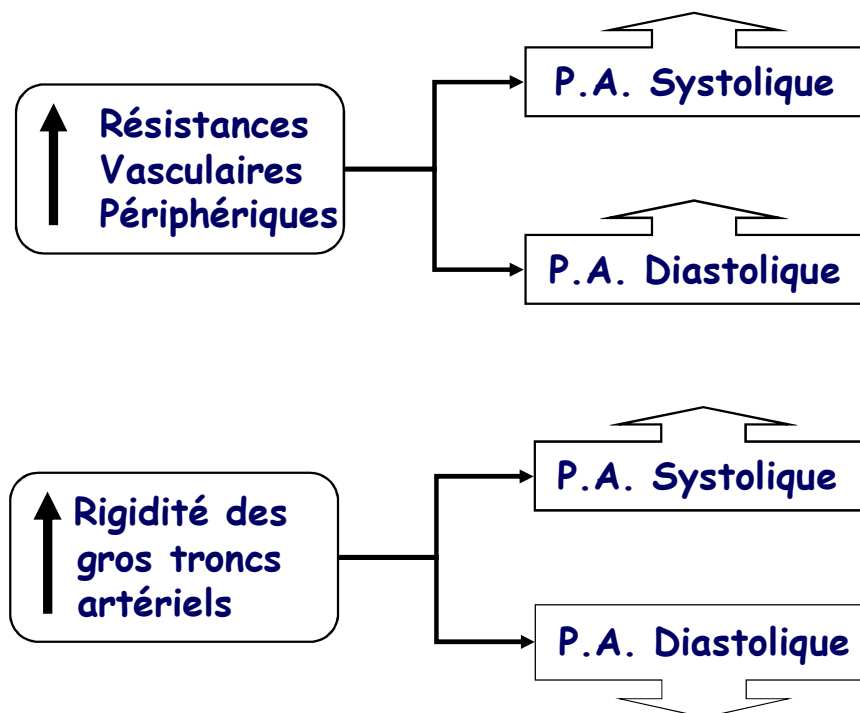
Diastole

Le résultat sur la pression artérielle sera:

- l'augmentation de la pression artérielle systolique,
- la diminution de la pression diastolique,
- l'augmentation de la pression pulsée ou pression différentielle.



Pour résumer une augmentation des résistances vasculaires périphériques cause une augmentation de la pression artérielle systolique et de la pression diastolique, tandis qu'une rigidité vasculaire plus forte détermine une réduction de la « fonction tampon » de l'aorte sur l'éjection systolique, donc une augmentation de la pression différentielle, c'est-à-dire une hausse des valeurs de la pression systolique et une réduction de la diastolique. En général, des valeurs élevées de pression pulsée peuvent être considérées comme l'expression d'une altération des propriétés viscoélastiques de l'aorte et des gros troncs artériels.



La vitesse de l'onde de pouls

La mesure de la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) est un paramètre classique qui évalue les propriétés viscoélastiques des grosses artères et le degré de rigidité artérielle. Il s'agit d'une méthode simple, non-invasive, bien tolérée par les patients, facile et reproductible.

L'onde de pouls artérielle est transmise le long des artères à une vitesse qui est inversement proportionnelle à la distensibilité même de la paroi: si la distensibilité est réduite, la vitesse de l'onde de pouls sera élevée.

Du point de vu technique il est possible de mesurer la vitesse de l'onde de pouls en enregistrant en même temps l'onde de pression sur deux points de l'arbre artériel : un point proximal et un point distal, périphérique. On calcule donc le décalage avec lequel l'onde de pression est enregistrée au niveau distal par rapport au lieu d'enregistrement proximal.

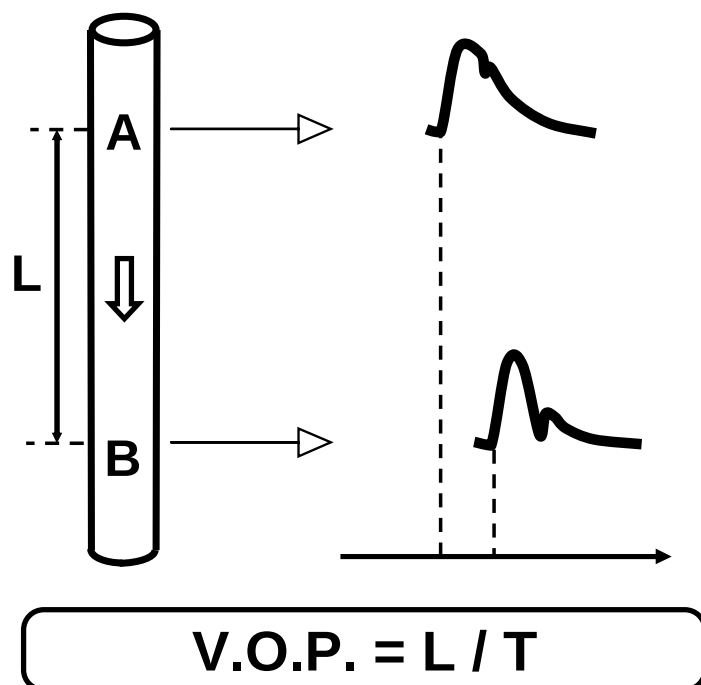
La vitesse est égale à l'espace divisé par le temps, donc la vitesse de l'onde de pouls est calculée selon la formule suivante:

$$\text{Vitesse de l'onde de pouls} = \frac{\text{Distance entre les deux points d'enregistrement}}{\Delta T}$$

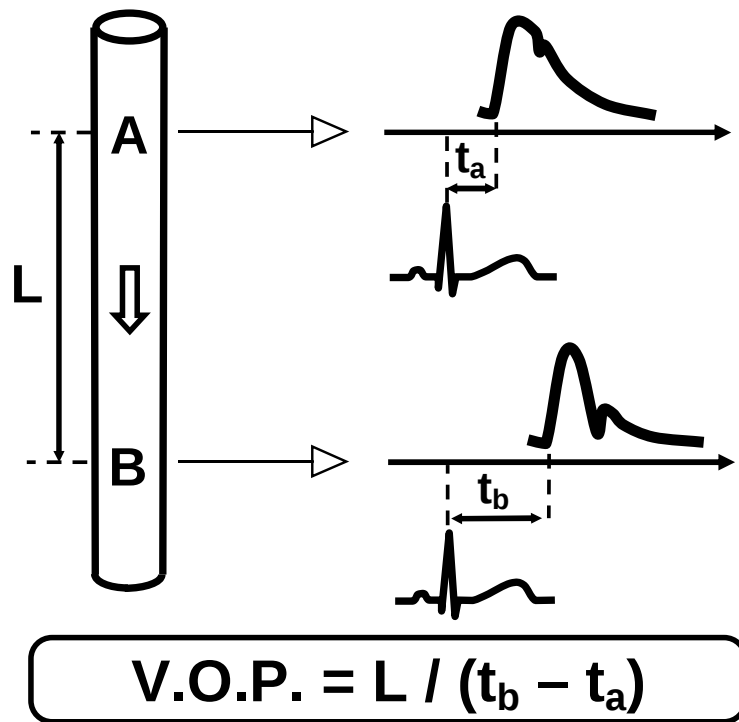
où ΔT représente le décalage de l'onde de pression distale par rapport à l'onde proximale.

Il existe deux méthodes pour déterminer la vitesse de l'onde de pouls, et ces deux méthodes donnent des valeurs tout à fait superposables :

L'onde de pouls est enregistrée en même temps au niveau proximal et au niveau distal.



La mesure de la vitesse de l'onde de pouls est réalisée en deux phases consécutives : Tout d'abord on mesure le décalage de l'onde de pression proximale par rapport à l'onde R de l'ECG, ensuite on mesure le décalage de l'onde de pression distale par rapport à l'onde R de l'ECG ; la vitesse de l'onde de pouls est définie par le rapport entre la distance des deux sites d'enregistrement (L) et le décalage du signal mesuré dans l'artère périphérique (T2) et du signal mesuré dans l'artère proximale (T1), après synchronisation avec l'ECG.



Vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale (VOP aortique) est considérée le gold standard pour la détermination du degré de distensibilité artérielle.

La sonde proximale est positionnée au niveau de la carotide et la sonde distale sur l'artère fémorale. De cette façon il est possible de mesurer la vitesse de propagation le long de l'aorte. La VOP carotide-fémorale est un index fidèle des propriétés viscoélastiques de l'aorte.

LA PRESSION ARTERIELLE CENTRALE

Qu'est-ce que la pression artérielle centrale ?

Le terme « pression artérielle centrale » définit la pression artérielle au niveau de l'aorte ascendante, immédiatement à la sortie du ventricule gauche.

C'est à la pression artérielle que le ventricule gauche doit s'opposer pendant la contraction systolique. C'est la pression artérielle qui détermine la post-charge et donc c'est l'élément qui mène à l'apparition de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez l'hypertendu.

Pourquoi faut-il souligner l'importance de la PA centrale ?

Si l'on parle de pression artérielle centrale c'est parce qu'il existe des différences entre la pression artérielle au centre du système vasculaire et la pression artérielle à la périphérie du système.

Nous savons que la pression artérielle moyenne ne change pas au niveau de l'aorte ascendante et au niveau des artères périphériques. Même chose pour ce qui est de la pression artérielle diastolique : la différence de pression entre le centre et la périphérie est minime (environ 1-2 mmHg plus basse à la périphérie par rapport au centre).

Par contre, les valeurs de la pression artérielle systolique changent de façon significative au niveau des artères périphériques. Notamment dans les artères périphériques, l'artère humérale, l'artère radiale, ou fémorale : ici les valeurs de la pression artérielle systolique sont plus élevées que les valeurs au niveau de l'aorte ascendante. La différence moyenne est de 8-12 mmHg, mais il peut y avoir aussi des différences même plus élevées jusqu'à 40-50 mmHg surtout chez les sujets jeunes. Ce phénomène s'appelle « amplification de la pression artérielle ».

Cependant il s'agit là d'un phénomène assez étrange.

Ce n'est pas normal qu'un système hydraulique, comme le système hémodynamique, présente des valeurs de pression plus basses à la sortie de la pompe (après le cœur) par rapport à la périphérie. Et cela sans aucun changement significatif des résistances vasculaires et du débit cardiaque. Ce fait est plutôt singulier.

Dans le système cardiovasculaire la pression au niveau des artères périphériques ne devrait pas être plus élevée qu'en proximité de la pompe cardiaque.

Comment expliquer ce phénomène ?

Le phénomène d'amplification de la pression artérielle est justifié par la présence des ondes de réflexion.

Les ondes de réflexion

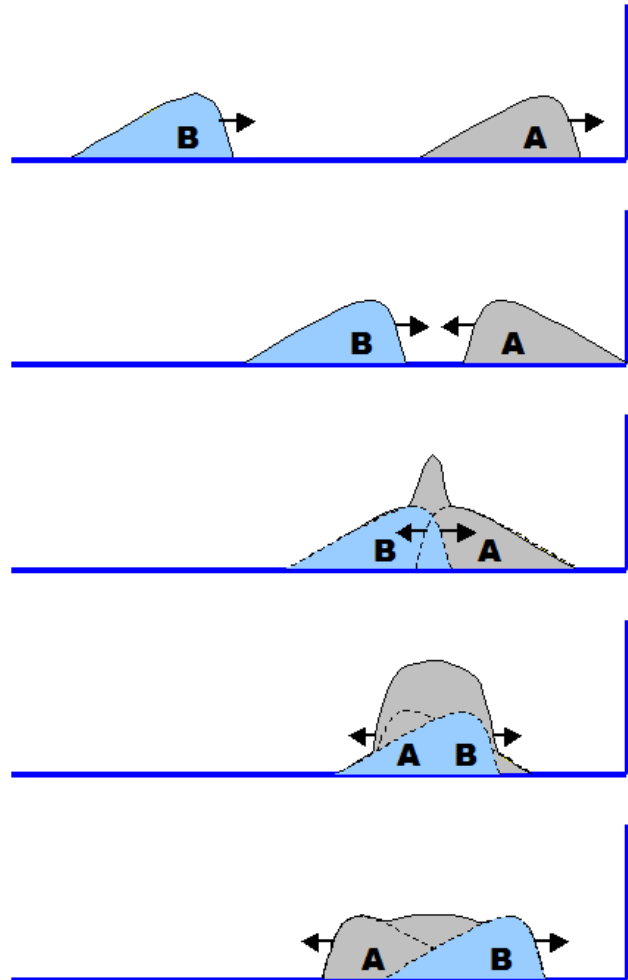
Nous avons vu que la pression artérielle est modifiée et modulée par les propriétés viscoélastiques de l'aorte et des gros troncs artériels.

Ensuite, nous avons analysé la conséquence clinique de la rigidité vasculaire et l'évolution de la courbe de pression suivant l'état ventriculo-aortique.

Pourtant, le rapport entre ventricule gauche et aorte n'est pas suffisant pour expliquer tous les phénomènes qui contribuent à caractériser les valeurs de la pression et la morphologie de la courbe de pression artérielle.

Aussi, faut-il introduire le second paramètre qui caractérise la pression pulsée : les ondes de réflexions. La présence des ondes de réflexion est un phénomène commun à tous les systèmes hydrauliques, avec des origines et des expressions différentes.

Pour bien comprendre ce qu'est une onde de réflexion, imaginons ce qui se passe quand une pierre tombe au milieu d'une cuvette remplie d'eau. On engendre des ondes qui vont vers la périphérie. Quand ces ondes arrivent à la périphérie, elles ne disparaissent pas mais elles produisent des ondes qui vont vers le centre de la cuvette. On appelle ces ondes «ondes de réflexion». Si nous laissons tomber une deuxième pierre quelques secondes après la première, on peut constater que l'onde qui va vers la périphérie se superpose à l'onde de la première pierre réfléchi par le bord de la cuvette. Le résultat est une onde plus élevée, qui est la somme des deux ondes.



Pour comprendre encore mieux ce que sont les ondes réfléchies, il suffit de penser au moment où les vagues de l'océan se brisent contre les rochers. Elles heurtent les rochers et elles retournent vers le large. En retournant vers le large, elles se superposent aux vagues qui s'approchent et ceci produit des vagues très hautes, dues à la somme des vagues qui arrivent et des vagues réfléchies.

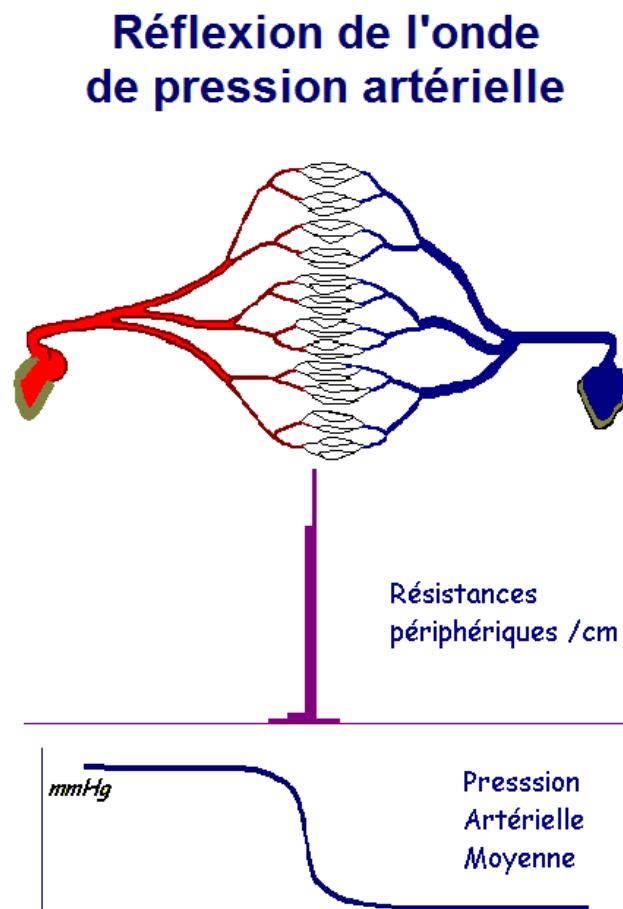
Les lieux de réflexion

Dans le système cardiovasculaire il existe des lieux précis où naissent les ondes de réflexion³ :

- premièrement les petites artéioles qui constituent les résistances vasculaires périphériques,
- ensuite les points de bifurcation des artères,
- enfin les zones de rigidité artérielle et les plaques d'athéroscléroses.

Les résistances vasculaires périphériques

Quand l'onde de la pression artérielle produite par le rapport cœur-grosses artères (que nous appelons «onde directe») arrive à la périphérie du système artériel, elle se brise contre le mur formé par les petites artères qui déterminent les résistances vasculaires périphériques. C'est à ce niveau que se produisent les ondes réfléchies qui reviennent vers le cœur et se superposent à l'onde directe.



L'onde résultante sera donc le produit de la somme de l'onde directe et des ondes réfléchies³.

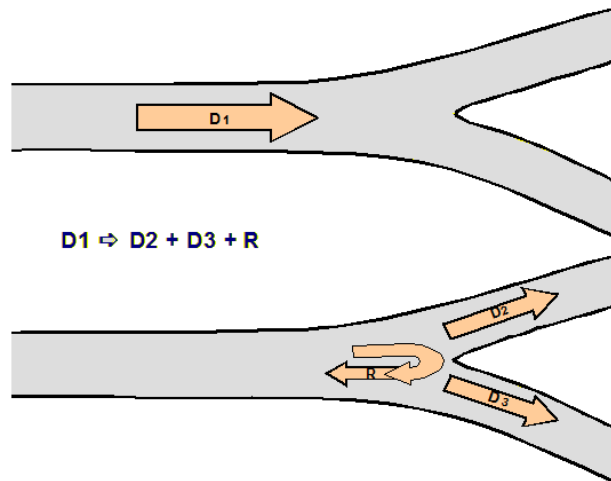
Onde de pression artérielle = Onde de pression directe + Ondes de réflexion

L'ampleur des ondes de réflexion est d'environ 80% par rapport à l'onde directe, donc elles sont extrêmement importantes pour définir la morphologie de l'onde de pression artérielle.

Cependant, tandis que l'onde directe a une morphologie bien définie – elle est produite en effet par l'éjection ventriculaire gauche et modifiée sur la base des propriétés viscoélastiques de l'aorte et des gros troncs artériels –, les ondes réfléchies, au contraire, représentent le résultat de millions et millions de lieux de réflexion individuels. L'onde de réflexion n'est pas un élément hémodynamique unique et bien défini, par conséquent la morphologie de la courbe de l'onde de réflexion est très variable et irrégulière.

Les points de bifurcation des artères

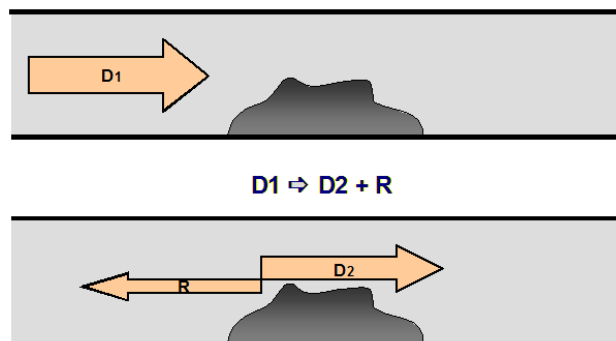
Les bifurcations des artères représentent d'autres lieux de réflexion très importants³. En correspondance d'une bifurcation, l'onde directe se divise en deux ondes directes, centrifuges, qui produisent, elle aussi, une onde réfléchie, centripète. L'ampleur de cette onde dépend de l'angle de bifurcation et de calibre des branches secondaires qui naissent de l'artère principale.



Les plaques athéromateuses

Les plaques d'athérosclérose et les autres zones segmentaires de rigidité artérielle représentent un lieu de réflexion particulièrement important dans des conditions de poliangiosclérose³.

En correspondance d'une plaque athéromateuse, l'onde directe se scinde en deux composantes : une composante directe et une composante réfléchie ; le première continue son voyage vers la périphérie du système vasculaire.



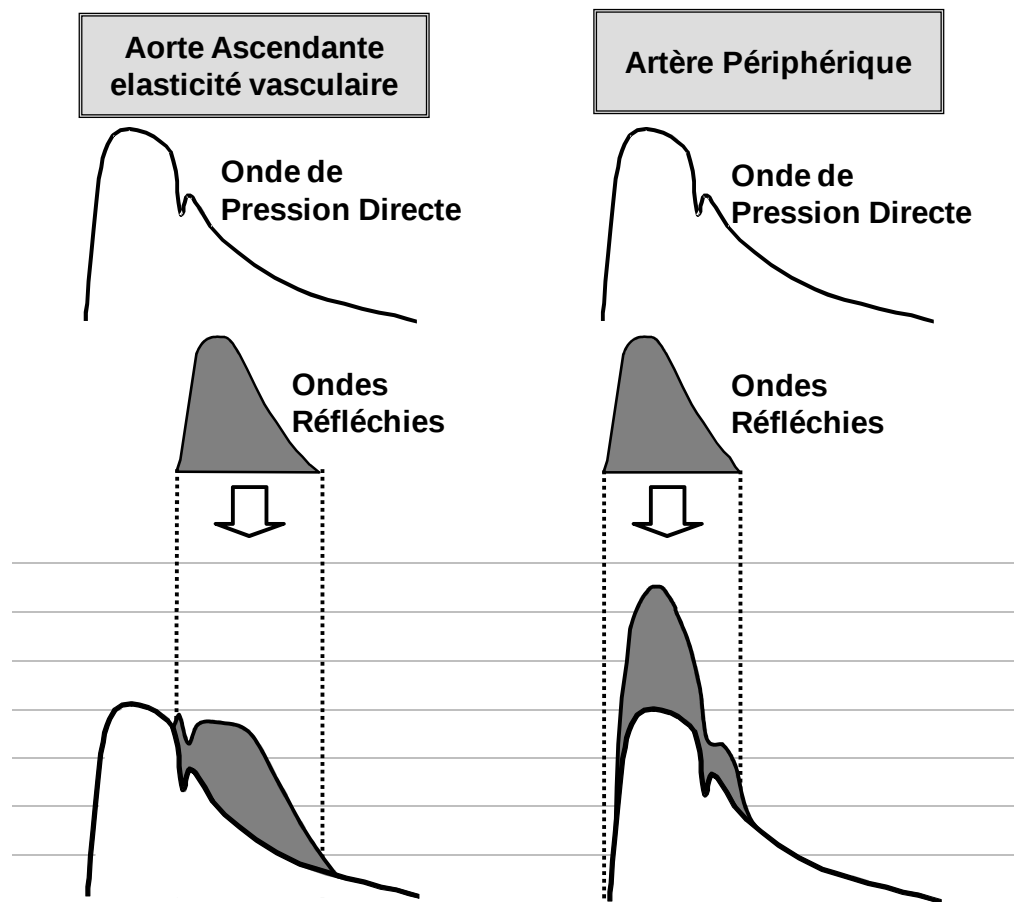
Réflexion et pression périphérique

Au niveau des artères périphériques les ondes de réflexion qui reviennent vers le cœur se superposent très précocement à l'onde directe suivante, par conséquent l'onde de pression artérielle subira une amplification importante. A la périphérie du système artériel la superposition de l'onde réfléchie à l'onde directe a lieu au début de la phase systolique; donc le pic systolique est toujours défini par l'onde réfléchie.

Réflexion et pression centrale

La morphologie de l'onde de la pression artérielle est toujours liée au rapport entre la pression directe, centrifuge, et à sa rencontre et superposition avec les ondes de réflexions, centripètes.

Donc, l'onde réfléchie voyage de la périphérie du système vasculaire en direction du cœur. Au niveau de l'aorte ascendante, chez les sujets jeunes ou avec une bonne élasticité vasculaire, l'onde de réflexion arrive très doucement et elle se superpose à l'onde directe à la fin de la phase systolique et pendant toute la phase diastolique.



Ainsi, là où les propriétés viscoélastiques sont bien préservées, au niveau de la morphologie de la courbe de pression centrale, il est évident que :

- le pic de la pression artérielle systolique est défini par la seule onde directe, donc par le rapport entre l'éjection du ventricule gauche et les propriétés d'amortissement de l'aorte ; il n'est pas influencé par le retour des ondes réfléchies ;
- par contre, l'onde de réflexion est très importante pour définir la phase diastolique de la courbe de pression : la morphologie de la phase diastolique de la courbe est pleine, convexe.

En conclusion, dans des conditions physiologiques les ondes de réflexions ont un rôle tout à fait positif, parce qu'elles garantissent une prolongation des valeurs élevées de pression artérielle pendant la phase diastolique et, par conséquent, un bon débit coronarien, sans avoir une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche.

Le Phénomène d'Amplification

Tandis qu'au niveau de l'aorte le pic de la PA systolique est défini par la seule onde directe, au niveau des artères périphériques le pic de la PA systolique se définit, par contre, par l'onde directe plus l'onde réfléchie.

Au niveau des artères périphériques les ondes de réflexion amplifient l'onde de pression artérielle, parce que l'onde réfléchie est très précoce. La superposition de l'onde réfléchie à l'onde directe a lieu au début de la phase systolique; donc le pic systolique est défini par l'onde réfléchie. Le résultat est que l'amplitude de l'onde de la pression artérielle est plus élevée au niveau des artères périphériques par rapport aux artères centrales. Ce phénomène s'appelle « Phénomène d'Amplification ».

Le phénomène d'amplification est un phénomène très astucieux. Il est étonnant de constater que dans un système mécanique, hydraulique, comme celui cardiovasculaire, la pression est plus élevée à la périphérie qu'au centre du système. D'habitude, le but des systèmes mécaniques conçus par l'homme est de réduire le plus possible la dispersion d'énergie au fur et à mesure que l'on va vers la périphérie du système ; au contraire, dans le système cardiovasculaire, la pression périphérique est carrément supérieure à la pression au niveau de la pompe-cœur.

Il ne faut pas oublier que la pompe-cœur doit assurer une activité continue ininterrompue pendant de longues années, quelques fois 100 ans et plus. C'est pour cette raison que ce système utilise tous les moyens possibles pouvant réduire le travail du cœur au minimum indispensable.

Le but du système cardiovasculaire est d'apporter et de distribuer l'oxygène et les éléments nutritifs aux tissus périphériques. Il est donc nécessaire de maintenir le rapport travail cardiaque / perfusion périphérique le plus bas possible. C'est pour cette raison qu'il est bon d'avoir une perfusion périphérique maximale avec un effort cardiaque minimum. Le phénomène d'amplification doit être situé dans ce contexte : pour des valeurs de pression artérielle périphérique égales, là où l'amplification est élevée la pression artérielle centrale est plus basse et il y a une réduction du post-charge et du travail cardiaque.

Facteurs qui influent le phénomène de l'amplification de la PA

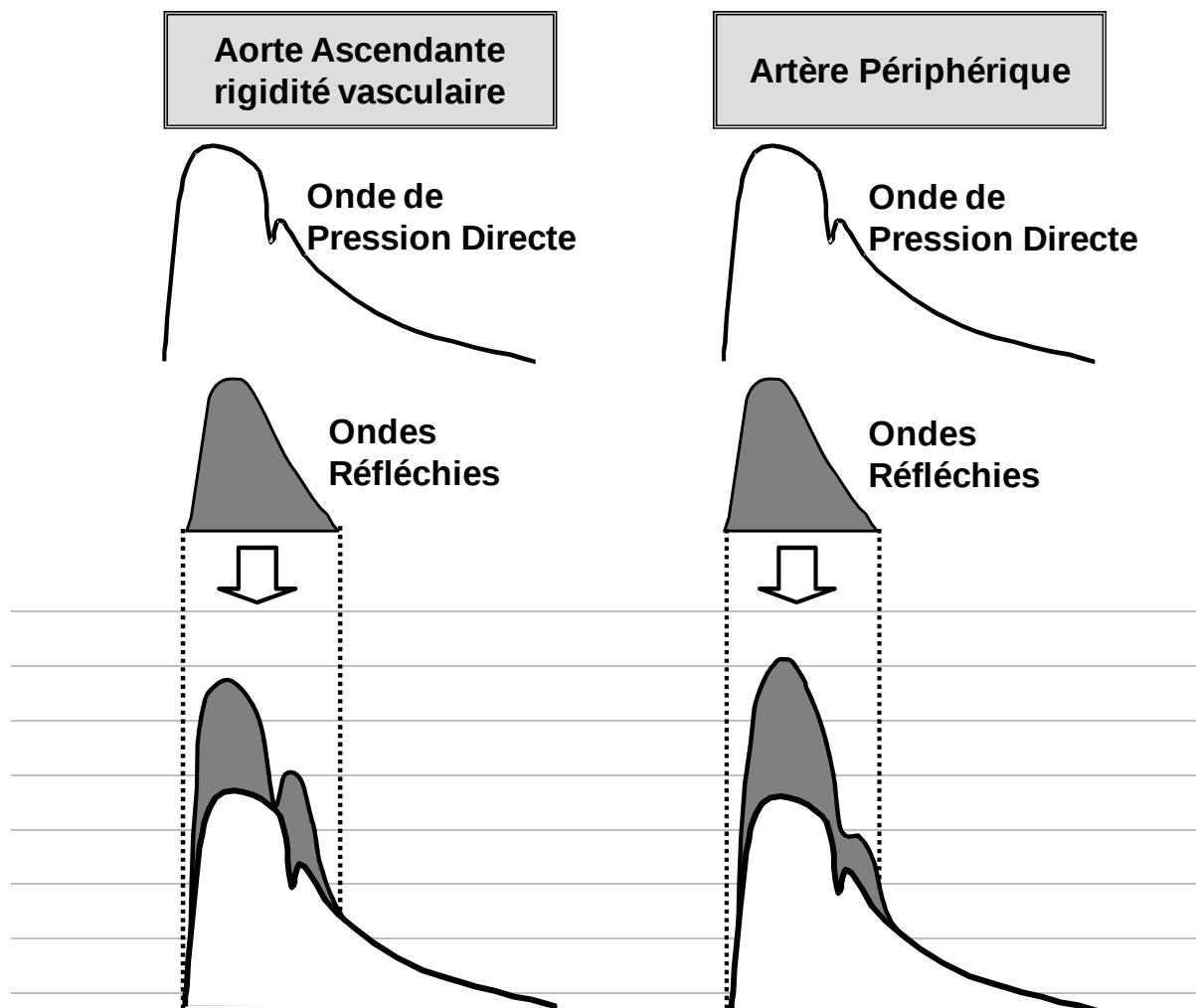
Les facteurs majeurs qui influent l'amplification sont :

- les propriétés viscoélastiques de l'aorte et des gros troncs artériels,
- la longueur de l'aorte (la taille du sujet),
- la fréquence cardiaque.

La rigidité vasculaire (arterial stiffness)

Une altération des propriétés viscoélastiques des grosses artères détermine une condition de rigidité artérielle (arterial stiffness) et une augmentation de la vitesse de transmission de l'onde de pouls.

Si l'onde directe (centrifuge) est transmise vers la périphérie du système cardiovasculaire plus rapidement à cause de la rigidité vasculaire, les ondes réfléchies (centripètes) retournent elles aussi plus rapidement vers le cœur. Donc, dans une condition de rigidité vasculaire, au niveau de l'aorte ascendante, les ondes réfléchies se superposent à l'onde directe dès le début de la phase systolique et pendant toute la phase systolique.



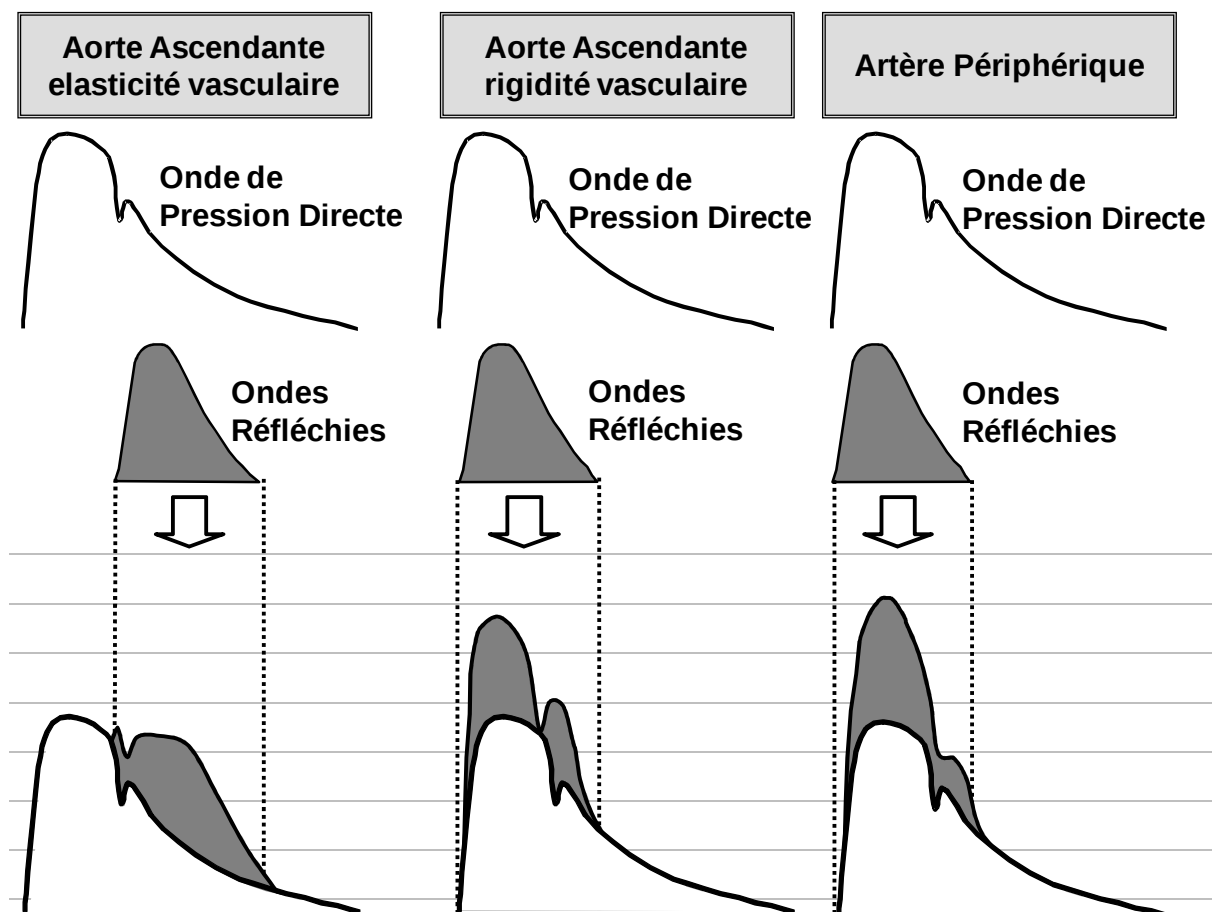
Quant à la pression centrale, là où les propriétés viscoélastiques sont bien préservées il est évident qu'au niveau de la morphologie de la courbe de pression centrale :

- le pic de la pression artérielle systolique est défini par les ondes réfléchies superposées à une onde directe déjà altérée à cause des propriétés réduites d'amortissement de l'aorte;

- par contre, les ondes de réflexion n'influencent pas beaucoup la phase diastolique de la courbe tensionnelle, ainsi la morphologie de la phase diastolique de la courbe est vide et la pression artérielle diastolique réduite.

On a ici presque la même situation qu'au niveau périphérique. Cela fait que la différence entre la pression artérielle centrale et la pression périphérique sera très réduite chez les sujets âgés ou hypertendus, ou bien dans une situation de rigidité vasculaire.

L'amplification est donc inversement proportionnelle à la vitesse de l'onde de pouls : plus le retour des ondes réfléchies vers le cœur est rapide, plus la superposition à l'onde directe est précoce, plus petite sera la différence entre la pression systolique périphérique et la pression systolique centrale (en aorte ascendante).



La longueur de l'aorte (taille du sujet)

Un autre facteur qui peut influencer un retour précoce des ondes réfléchies est la distance entre les lieux de réflexion et l'aorte ascendante. Ceci est tout à fait logique : avec la même distensibilité vasculaire, plus l'aorte ascendante est proche à la périphérie du système vasculaire, plus les ondes de réflexion arriveront de façon

précoce au centre, et la différence entre la pression systolique périphérique et centrale sera réduite.

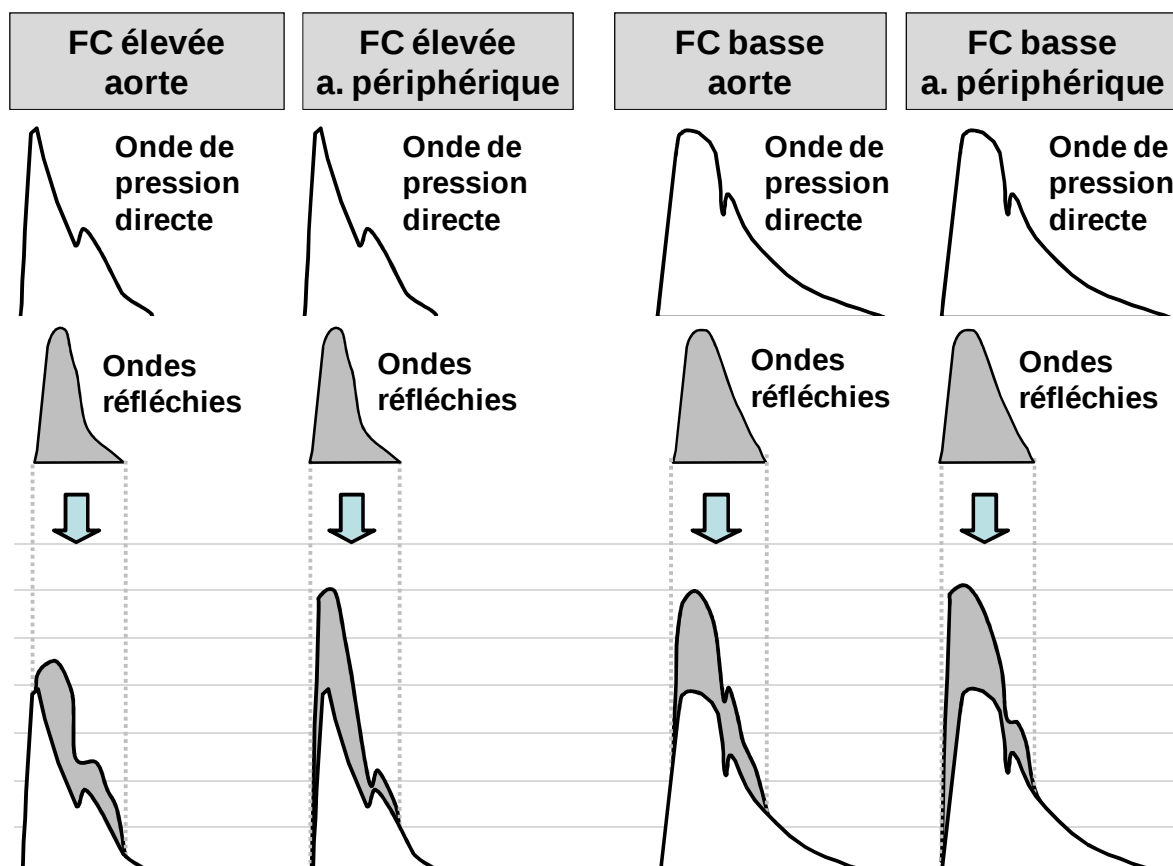
La taille du sujet représente le paramètre qui est directement en relation avec la longueur de l'aorte et la distance des lieux de réflexion : plus la taille est élevée, plus l'amplification est élevée.

La fréquence cardiaque

Les modalités selon lesquelles la fréquence cardiaque agit sur les valeurs de pression et sur la morphologie de l'onde de pression au niveau de l'aorte ascendante sont complexes et contrastées.

Premièrement, la fréquence cardiaque influence la vitesse de transmission de l'onde de pouls : plus la fréquence cardiaque est élevée, plus la vitesse de l'onde de pouls est élevée. Nous avons vu que l'accélération de la vitesse de l'onde de pouls s'accompagne d'une augmentation de la pression artérielle systolique et d'une réduction de l'amplification de la pression artérielle. Par conséquent, une accélération de la fréquence cardiaque devrait théoriquement causer une réduction de l'amplification.

Cependant, la fréquence cardiaque a aussi une action qui n'est pas en fonction de la précocité du retour des ondes réfléchies, mais qui est plutôt en relation avec le rapport entre la morphologie de l'onde directe et le retour de l'onde réfléchie.

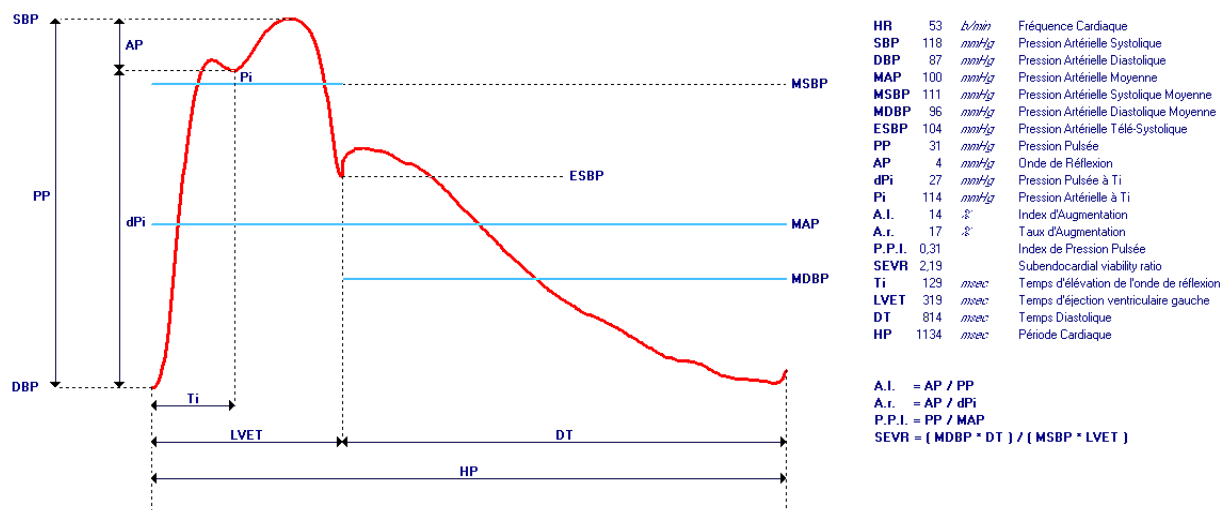


Une augmentation de la fréquence cardiaque s'accompagne d'une réduction proportionnelle de la phase diastolique du cycle cardiaque et d'une réduction minimale du temps d'éjection ventriculaire gauche. La conséquence principale de la réduction du temps diastolique est la réduction du remplissage diastolique du ventricule gauche ; ceci détermine une modification de la morphologie de l'onde de pression artérielle centrale, qui sera caractérisée par un pic systolique accéléré, suivi d'une chute rapide des valeurs de pression artérielle. Quand l'onde réfléchie revient au centre, elle se superpose à l'onde directe en correspondance de la « phase descendante » de la courbe directe. Le résultat de ces phénomènes à fréquences cardiaques élevées est que l'onde réfléchie ne participe pas beaucoup à déterminer la pression artérielle systolique aortique ; la conséquence est l'augmentation de l'amplification de la pression artérielle.

Vice versa, en condition de bradycardie, l'onde réfléchie se superpose au pic de l'onde directe et le résultat est une réduction du phénomène d'amplification. Pour résumer : plus la fréquence cardiaque est élevée, plus l'amplification est élevée.

Il ne faut pas oublier que la réduction de la fréquence cardiaque représente probablement la circonstance principale qui permet d'obtenir une réduction du travail cardiaque et une amélioration de la perfusion coronarienne. Il faut donc que les deux phénomènes, c'est-à-dire l'amplification de la pression artérielle et les changements de la fréquence cardiaque soient considérés dans le contexte général, pour l'évaluation du travail cardiaque global.

Analyse de la courbe de pression centrale



Le paramètre qui caractérise la phase systolique de l'onde de pression aortique est l'inflexion de la courbe (Pi) qui correspond au point où l'onde de pression directe, centrifuge, rencontre l'onde de pression réfléchie, centripète. Au niveau du point Pi il y a un palier (appelé aussi « épaule ») qui interrompt la linéarité de la courbe de pression.

Ci-dessous le tableau avec les principaux paramètres définis par l'analyse de la morphologie de l'onde de la pression artérielle centrale:

Pression artérielle systolique centrale <i>Systolic Blood Pressure</i>	PAS	Le pic de la phase systolique.
Pression artérielle diastolique <i>Diastolic Blood Pressure</i>	PAD	La valeur de la pression artérielle à la fin de la phase diastolique.
Pression pulsée <i>Pulse Pressure</i>	PP = PAS – PAD	Variation de la pression artérielle entre la PAS et la PAD.
Pression artérielle moyenne <i>Mean Arterial Pressure</i>	PAM	Moyenne des valeurs de pression artérielle au cours de la période cardiaque.
Pression artérielle moyenne systolique <i>Mean Systolic Blood Pressure</i>	PAMS	Moyenne des valeurs de pression artérielle au cours de la phase systolique.
Pression artérielle moyenne diastolique <i>Mean Diastolic Blood Pressure</i>	PAMD	Moyenne des valeurs de pression artérielle au cours de la phase diastolique.
Index de SEVR (Index de Buckberg) <i>SubEndocardial Viability Ratio</i>	SEVR = $\frac{PAMD \times TD}{PAMS \times TS}$	Rapport entre l'aire sous-tendue à la phase diastolique et à la phase systolique de la courbe de pression.
Pression téléstolique <i>End-Systolic Blood Pressure</i>	ESBP	Pression artérielle à la fin de la phase systolique.
Pression au point d'inflexion <i>Blood Pressure at inflection point</i>	P_i	C'est le point où l'onde de pression directe rencontre l'onde de pression réfléchie.
Pression incrémentale <i>Augmented Pressure</i>	AP = PAS – P_i	Importance de l'augmentation de la pression artérielle due à la précocité des ondes réfléchies.
Index d'augmentation <i>Augmentation Index</i>	IxA = 100 $\frac{AP}{PP}$	Importance de l'augmentation de la pression artérielle due à la précocité des ondes réfléchies par rapport à la pression pulsée.
Retard des ondes réfléchies <i>Travel time of the reflected wave</i>	Tp	Retard de l'onde réfléchie par rapport à l'onde directe (correspond au point P _i).
Amplification de la pression <i>Amplification phenomenon (mmHg)</i>	pPAS – cPAS	Différence entre les valeurs de pression artérielle systolique brachiale et aortique.
Amplification de la pression pulsée <i>Pulse Pressure Amplification (%)</i>	APP = $\frac{PPp - PPc}{PPc}$	Pourcentage d'augmentation des valeurs de pression pulsée dans l'artère brachiale, par rapport à l'aorte ascendante.
Temps systolique <i>Left Ventricular Ejection Time</i>	TS	Durée de la phase systolique.
Temps diastolique <i>Diastolic Time</i>	TD	Durée de la phase diastolique.
Période cardiaque <i>Heart Period</i>	PC	Durée du cycle cardiaque (correspondante à l'intervalle R'-R' du ECG).

Index d'Augmentation

L'Index d'Augmentation (IxA) est un paramètre qui donne des indications sur la précocité et l'amplitude des ondes de réflexion. Il s'agit du rapport entre l'augmentation de la pression artérielle due à l'onde de réflexion (AP) et la pression pulsée (PP) :

$$\text{Index d'Augmentation (IxA)} = \frac{AP}{PP}$$

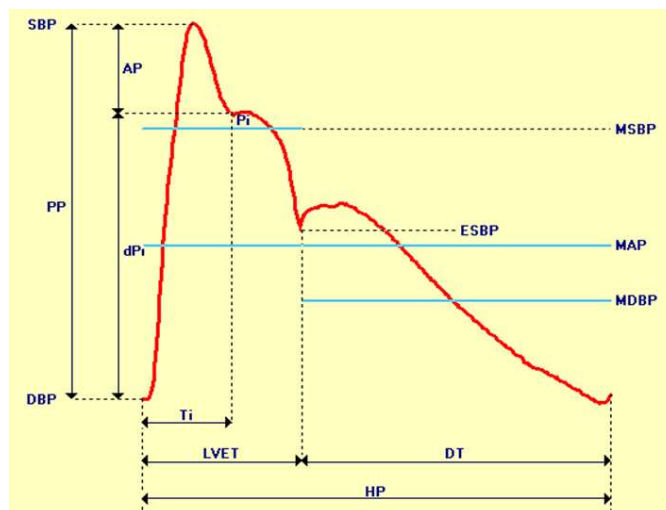
Par convention, l'Index d'Augmentation est négatif si la rencontre entre l'onde réfléchie et l'onde directe se vérifie après le pic systolique de l'onde directe, et il est positif si la rencontre entre l'onde réfléchie et l'onde directe se vérifie avant le pic systolique de l'onde directe, ce qui détermine l'« épaule » de la courbe.

Les facteurs qui influencent le plus l'IxA sont les mêmes qui influencent l'amplification :

- les propriétés viscoélastiques de l'aorte et des gros troncs artériels,
- la longueur de l'aorte (la taille du sujet),
- la fréquence cardiaque,
- en plus le sexe : l'IxA est plus élevé chez les femmes, indépendamment de la taille.

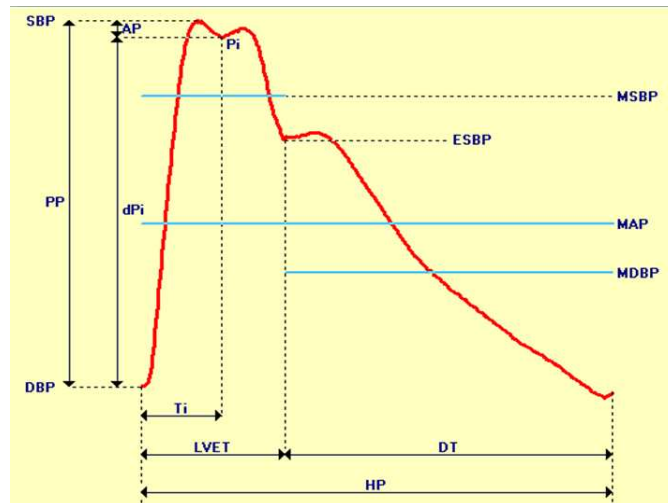
Les modifications de la courbe de pression avec l'âge sont tout à fait évidentes. L'inflexion de la courbe (Pi), qui correspond au point où l'onde de pression directe, centrifuge, rencontre l'onde de pression réfléchie, centripète, est toujours plus anticipé avec l'âge :

- chez les sujets jeunes Pi tombe après le pic systolique de la courbe, par conséquent :

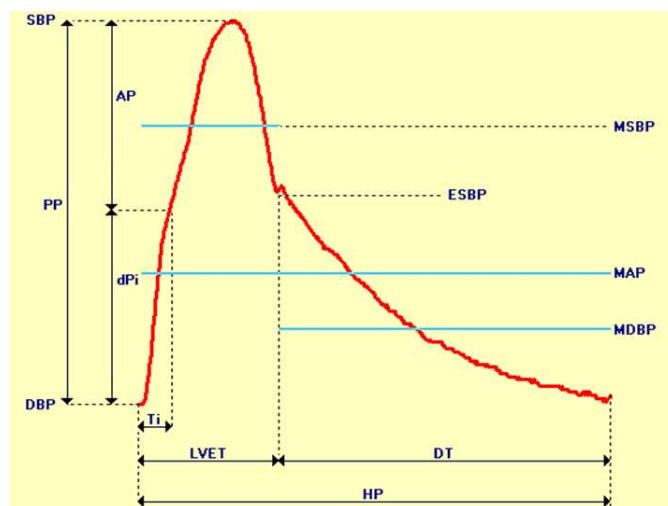


- l'Index d'Augmentation est négatif,
- les ondes de réflexion n'influencent pas les valeurs de la pression artérielle systolique,
- la phase diastolique de la courbe a une morphologie pleine, convexe.

- chez les sujets adultes P_i tombe en proximité du pic systolique de la courbe (tout de suite avant ou tout de suite après le pic), par conséquent :



- l'Index d'Augmentation est inférieur à 15-20%,
 - souvent la courbe a une morphologie « en bosse de chameau »,
 - l'influence des ondes de réflexion sur la pression artérielle systolique est faible,
 - la phase diastolique de la courbe a une morphologie pleine, convexe.
- chez les sujets âgés P_i tombe très précocement par rapport au pic systolique de la courbe, par conséquent :



- l'Index d'Augmentation est forcément positif (>20%),
- la pression artérielle systolique est déterminée par la présence des ondes de réflexion,
- la phase diastolique de la courbe a une morphologie infléchie, concave.

Selon la classification de Murgo (1980), modifié par Nichols (1992), on peut classer la morphologie de l'onde de pression aortique en fonction de la précocité de l'arrivée en aorte des ondes de réflexions :

	IxA	P_i	Age (ans)	Phase diastolique
Type A	>12%	Proto-systole	>40, <65	'concave'
Type B	>0%, <12%	Méso-systole	>30, <40	'convexe'
Type C	<0%	Télé-systole	<30	'convexe'
Type D	non déterminable	Proto-systole précoce	>65	'concave'

Pression artérielle centrale et risque cardiovasculaire

Le rapport entre la pression centrale et la pression périphérique, mesuré comme d'habitude sur l'artère humérale, est extrêmement complexe.

Cependant, aujourd'hui il est nécessaire de considérer cet argument car plusieurs articles publiés récemment confirment que la pression artérielle systolique centrale et la pression pulsée centrale sont plus strictement liées à l'hypertrophie vasculaire, à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à l'athérosclérose carotidienne que la pression artérielle périphérique.

En particulier l'étude CAFE, une étude ancillaire menée dans le cadre de l'étude ASCOT.

L'étude ASCOT avait démontré une réduction plus importante des accidents cardiovasculaires dans un groupe de patients traité avec l'amlodipine par rapport à celui traité avec l'aténolol, à parité de réduction de la pression artérielle humérale.

L'étude CAFE est née pour vérifier quel était le facteur de différenciation entre les deux groupes. L'étude CAFE a démontré sur 2073 hypertendus que la réduction de la pression artérielle systolique centrale et de la pression pulsée était plus élevée chez les sujets qui prenaient des vasodilatateurs (comme les antagonistes calciques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) par rapport aux sujets qui prenaient des diurétiques ou des β -bloquants non vasodilatateurs. Même si au niveau de l'artère humérale on avait la même réduction de pression.

Sur la base de la même pression artérielle humérale, dans le groupe traité avec l'amlodipine, la pression artérielle systolique centrale était plus basse que celle du groupe traité avec l'aténolol. Par conséquent la pression pulsée était plus basse dans le groupe traité avec l'amlodipine.

L'étude CAFÉ a fourni une explication plausible à la réduction plus importante des accidents cardiovasculaires chez le groupe traité avec des vasodilatateurs. Donc la conclusion de l'étude CAFE était que la pression artérielle périphérique n'est pas

toujours la meilleure méthode pour vérifier les effets des médicaments sur la pression artérielle, et que la pression artérielle systolique centrale et la pression pulsée centrale peuvent évaluer la charge réelle imposée au ventricule gauche bien mieux que la pression artérielle systolique et la pression pulsée périphérique.

Après la publication des résultats de l'étude CAFE, plusieurs études ont confirmé ces données. Dernièrement, l'étude PARTAGE a démontré une différence significative dans le rapport entre la pression centrale et périphérique chez les sujets traités avec des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques ou des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine. Cette étude a confirmé la meilleure efficacité des vasodilatateurs pour baisser la pression centrale. Il est bien probable qu'une plus basse efficacité sur la pression centrale des bêtabloquants est liée à la réduction de la fréquence cardiaque déterminée par cette classe médicamenteuse.

En conclusion plusieurs études ont démontré:

Premièrement : la supériorité de la pression artérielle centrale sur la pression périphérique dans l'évaluation de l'hypertension artérielle comme facteur de risque cardiovasculaire.

Deuxièmement : la difficulté à déterminer les valeurs de la pression centrale à partir des valeurs de pression artérielle prises au niveau de l'artère humérale ou radiale.

Troisièmement : l'importance de la détermination de la pression artérielle centrale dans toutes les grandes études pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments.

La tonométrie artérielle

Comment peut-on enregistrer, avec des techniques non invasives, la morphologie de l'onde de pression artérielle et étudier ses composantes ?

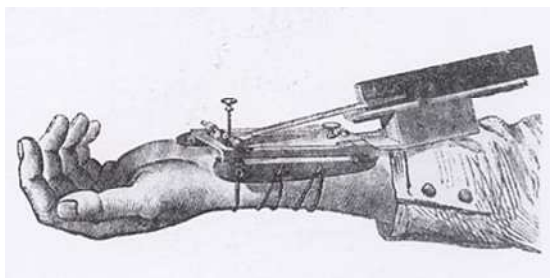
La détermination de la pression artérielle et l'enregistrement de sa courbe a été l'un des principaux sujets d'étude pour les physiologistes à partir du 18^{ème} siècle.

La première détermination intra-artérielle de la pression artérielle est attribuée à l'abbé Stephen Hales en 1733 : il a incisé l'artère crurale d'une jument; y a glissé un tube métallique, fixé dans un tube de verre. Quand il a ouvert l'artère, le sang est arrivé environ à 300 centimètres de hauteur.

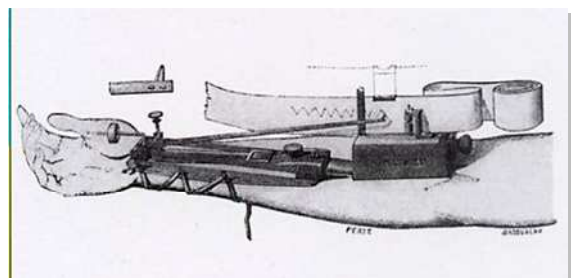


Une autre méthode pour l'enregistrement de la courbe de la pression artérielle est l'hématographie, proposée par Landois, qui a enregistré sur une bande de papier roulant le jet du sang sorti de l'artère coupée d'un chien. Toutes ces études ne sont pas très pratiques, et malheureusement elles terminent par la mort des animaux.

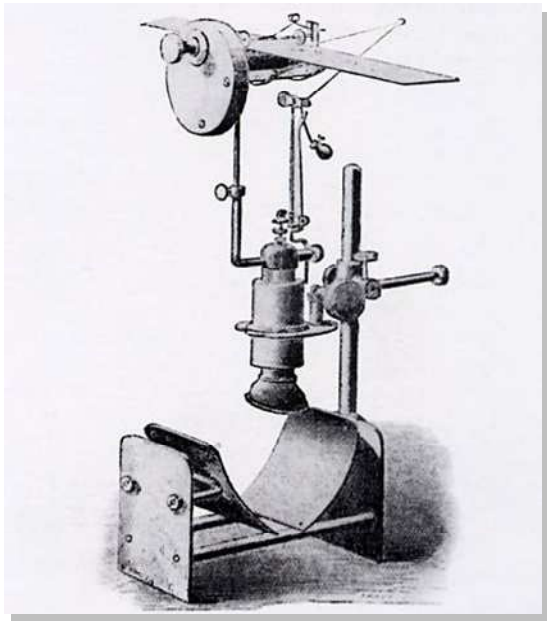
Plusieurs appareils sont nés pour décrire la courbe de la tension, surtout au cours du 19^{ème} siècle. Il s'agit d'appareils très compliqués, certainement non utilisables dans la pratique clinique d'aujourd'hui.



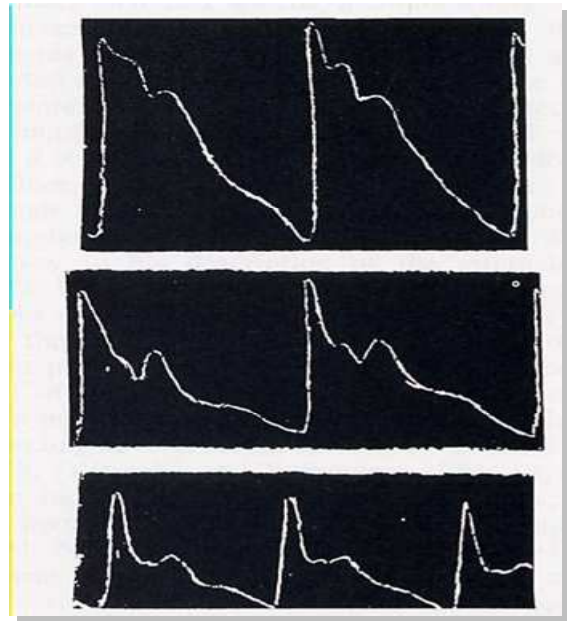
Marey, 1860



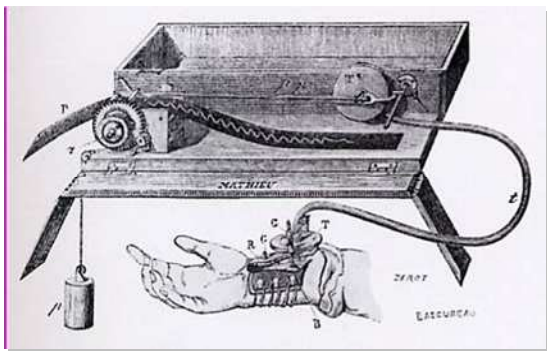
Blondel, 1879



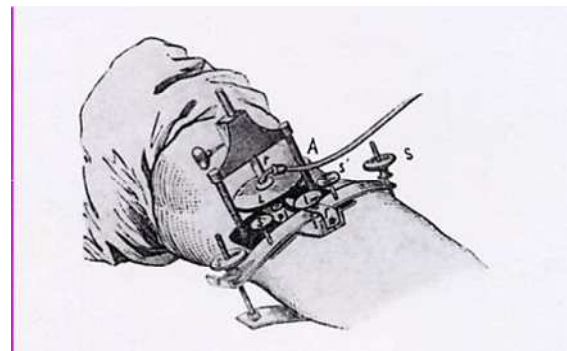
Pound, 1878



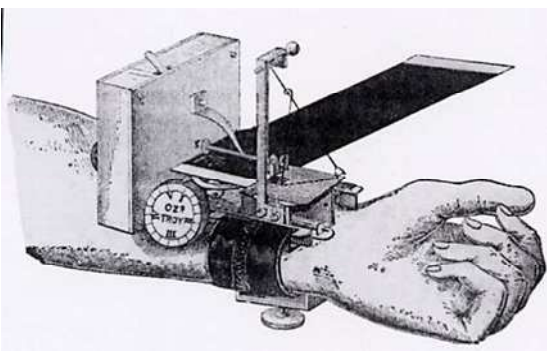
Mahomed, 1872



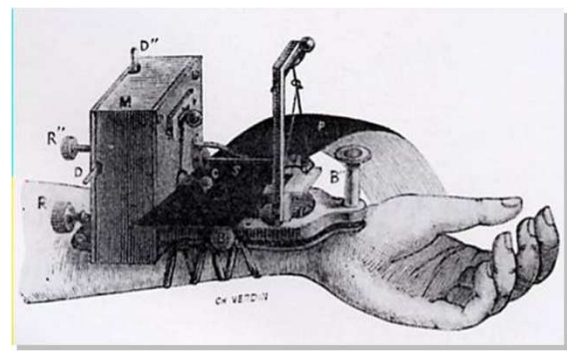
Meurisse et Mathieu, 1879



Rothe, 1882



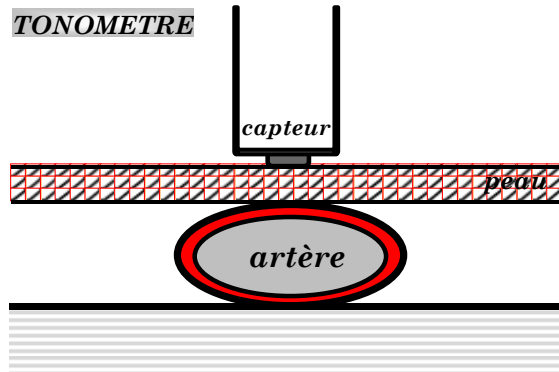
Dudgeon, 1890



Jacquet, 1892

La vraie révolution dans les études hémodynamiques non invasives est arrivée pendant les années soixante avec l'introduction de la tonométrie artérielle d'applanation. Cette méthode dérive de la tonométrie utilisée en ophtalmologie pour définir la pression des yeux; elle permet de déterminer la pression intra-artérielle et d'étudier la morphologie de la pression artérielle de façon non invasive.

La sonde est placée sur l'artère, là où la pulsation est la plus forte. L'artère est comprimée contre la structure rigide. Un équilibre des forces circonférentielles a lieu, et le capteur enregistre la pression au centre de l'artère.



L'exécution de l'examen est possible là où l'on peut comprimer l'artère contre le tissu osseux ou musculaire sous-jacent; donc au niveau de l'artère carotide, humérale, radiale, fémorale, pédieuse, tibiale postérieure.

Il existe deux méthodes qui utilisent la tonométrie artérielle pour définir la tension artérielle centrale, à l'origine de l'aorte. La première méthode analyse la courbe de la pression artérielle de l'aorte ascendante à partir de l'artère radiale, par un algorithme appelé fonction de déplacement (transfer function). Le tonomètre enregistre la courbe artérielle sur l'artère radiale, et un logiciel spécifique va reconstruire la courbe de la tension centrale à partir de la courbe radiale.



La deuxième méthode analyse la courbe de la pression artérielle centrale directement au niveau de la carotide commune. Plusieurs études ont démontré que la morphologie de la courbe artérielle enregistrée au niveau de la carotide commune par la tonométrie artérielle, de façon non invasive, est

tout à fait congruente à celle de la courbe artérielle enregistrée au niveau de l'aorte ascendante par le cathétérisme intra-artérielle. C'est pour cette raison que pour plusieurs chercheurs il est préférable d'enregistrer la courbe artérielle centrale directement au niveau de la carotide, sans aucune fonction de déplacement.

Le tonomètre *PulsePen*[®]

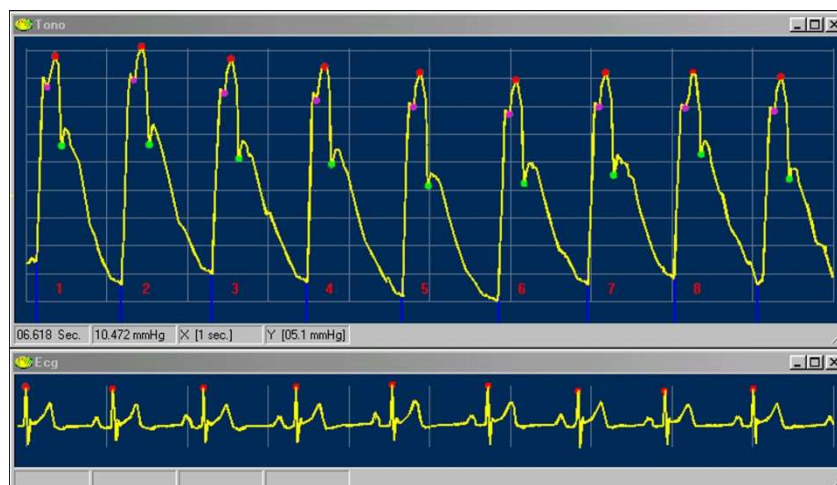
Le *PulsePen*[®] est un nouveau tonomètre de poche conçu pour mesurer la vitesse de l'onde de pouls et pour acquérir la courbe de la pression artérielle. Son logiciel fournit des valeurs absolues de pression artérielle centrale, et tous les paramètres liés à l'évaluation du contour de la courbe de pression artérielle.

PulsePen[®] est un dispositif fabriqué par DiaTecne s.r.l., société qui a son siège à Milan, Italie.



Le dispositif *PulsePen*[®] se compose de deux parties:

- Unité Ecg : *PulseEcG* alimentée par piles, pour l'acquisition d'une dérivation Ecg, munie d'une interface à fibre optique pour la transmission des données.
- Unité Tonomètre : *PulsePen*[®] d'acquisition d'un signal de pression avec la méthode non invasive de la tonométrie d'applanation, reliée à l'unité *PulseEcG* par laquelle elle est alimentée.



Caractéristiques techniques:

Pulse Pen:

Résolution de pression : 0.156 mmHg
Dynamique: 640 mmHg
Acquisition: 12bit @ 500Hz → 16 bit @ 1KHz
Force maxi applicable au capteur: 5,5 Kg
Chocs: ≤ 150 g
Vibrations: ≤ 20 g @ 0 ÷ 2 KHz sinusoïdales
Poids: 34 g avec cordon
Dimensions (mm): 132 (L) x 23 (P) x 16 (H)
Connexions en sortie: câble avec connecteur pour Pulse Ecg

Pulse Ecg:

Acquisition: 12bit @ 500Hz → 16 bit @ 1KHz
Dérivation: DI
Résolution: 2,5 μ V
Dynamique: ± 5 mV
Poids: 95 g sans piles
Dimensions (mm): 144 (L) x 63 (P) x 31 (H)
Alimentation: 2 piles AA 1.5 volt, alcalines au manganèse
Autonomie indicative: 50h
Connexions en sortie: Fibre optique (3m - $\varnothing 2,2$ mm)

Général:

Température: 0 ÷ 40°C
Humidité relative: 30% ÷ 80% sans condensation
Altitude : testé jusqu'à 5000 m d'altitude.

Le PulsePen® détermine la mesure de la vitesse de l'onde de pouls en deux phases consécutives : la vitesse de l'onde de pouls aortique est définie par le rapport entre la distance des deux lieux d'enregistrement et le décalage du signal mesuré dans l'artère fémorale et du signal mesuré dans la carotide, après synchronisation avec l'ECG. Le coefficient de variation intra-observateur est de 7.20% et le coefficient de variation inter-observateur est de 7.94%

Le PulsePen® analyse la courbe de la pression artérielle centrale directement au niveau de la carotide commune, sans utiliser aucune fonction de transfert.

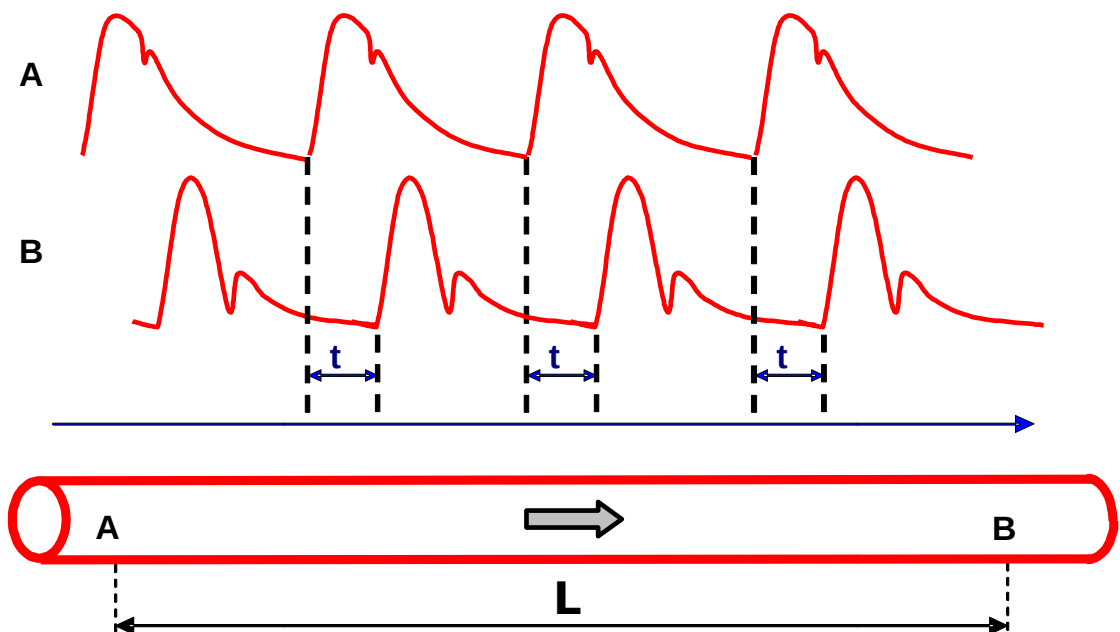
ETUDES CLINIQUES

I : COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES POUR LA DETERMINATION DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS

Dans cette étude²⁵, trois méthodes pour la détermination de la vitesse de l'onde de pouls ont été comparées:

Première méthode

La VOP est calculée comme étant la distance entre les deux sites d'enregistrement de la courbe de pression artérielle divisée par le décalage de temps entre les deux courbes enregistrées simultanément.

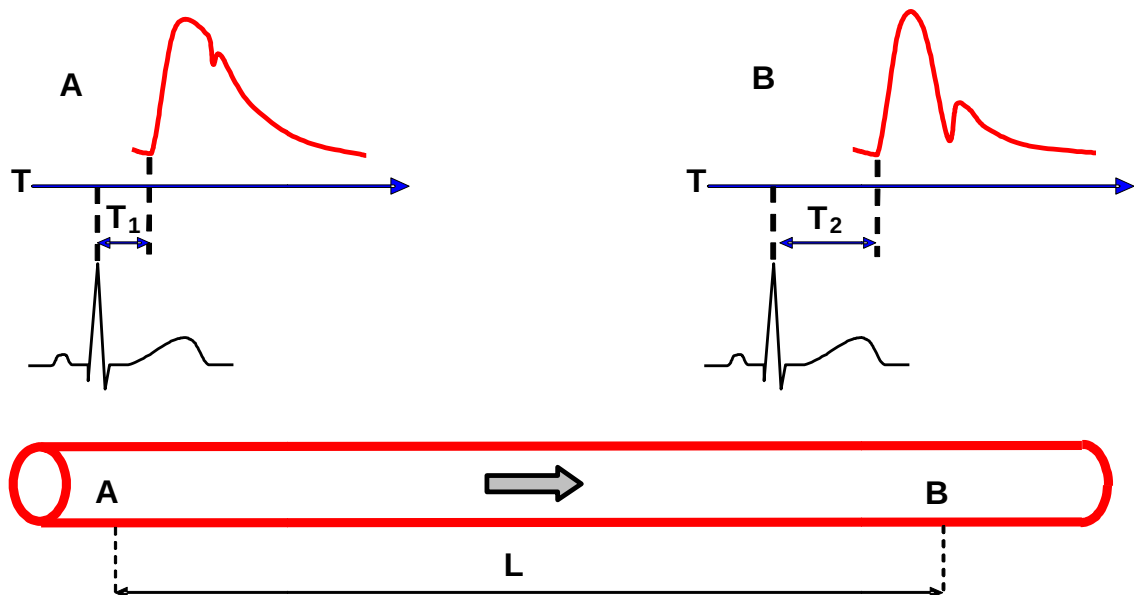


$$\text{VITESSE DE L' ONDE DE POULS} = \frac{L}{t}$$

Cette méthode est utilisée par le Complior®, qui emploie deux mécanocapteurs pour enregistrer l'onde de pouls.

Deuxième méthode

La VOP est calculée comme étant la distance entre les deux sites d'enregistrement divisée par le décalage de temps entre les deux courbes, obtenues de la soustraction du décalage entre l'onde R du complexe qRs de l'ECG et le pied de la courbe enregistrée au niveau de la carotide, au décalage entre l'onde R du complexe qRs de l'ECG et le pied de la courbe enregistrée au niveau de l'artère fémorale.

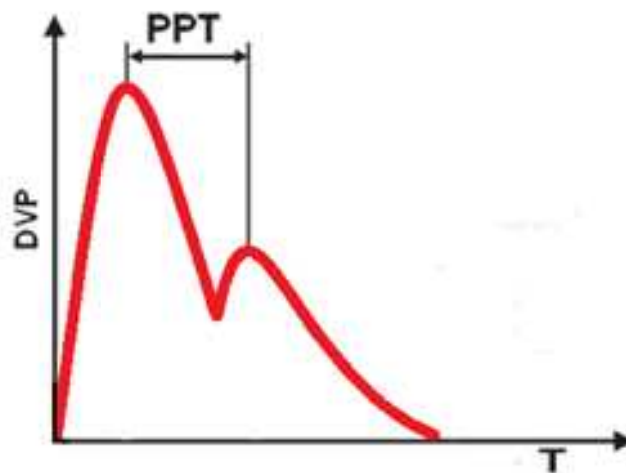


$$\text{VITESSE DE L' ONDE DE POULS} = \frac{L}{(T_2 - T_1)}$$

Cette méthode est utilisée par le PulsePen® (DiaTecne, Milan, Italy) qui utilise un tonomètre pour enregistrer l'onde de la pression artérielle.

Troisième méthode

L'index de rigidité artérielle (stiffness index). Dans cette méthode la VOP est calculée sur la base de la taille divisée par le décalage de temps entre le premier pic systolique et le pic diastolique de la courbe d'enregistrement de la variation systo-diastolique du volume au niveau du doigt, obtenue par un système de photoplethysmographie.



$$\text{INDEX DE RIGIDITE ARTERIELLE} = \frac{\text{Taille}}{\text{PPT}}$$

Cette méthode est utilisée par le PulseTrace® PCA (Micro Medical Ltd, Rochester, UK).

Par rapport aux autres méthodes, celle-ci est beaucoup plus facile à faire : il suffit de poser un doigt de la main à l'intérieur d'un capteur à infrarouge capable de capter le signal photopléthysmographique.

Toutefois, le principe qui est à la base de cette méthode n'est pas confirmé par de solides bases physiologiques.

Méthodes

Une population de 50 sujets (25 hommes et 25 femmes) a été recrutée pour cette étude. Pour garantir une bonne distribution des sujets par rapport à l'âge, quatre sujets ont été inclus pour chaque période de 5 ans d'âge. Parmi les 50 sujets, 27 travaillaient à l'hôpital et 23 étaient hospitalisés. Il y avait onze sujets hypertendus sous traitement, deux diabétiques et huit fumeurs.

Les trois méthodes analysées dans cette étude ont été comparées avec une méthode de référence. Les mesures de la VOP ont été faites après 15 minutes de repos, dans une salle climatisée à 20°C, selon l'ordre suivant : Complior® → PulseTrace PCA® → méthode de référence → PulsePen®. Dans le but de déterminer aussi la reproductibilité des mesures, toutes les déterminations de la VOP ont été répétées une deuxième fois, dans le même ordre. Les temps d'exécution des examens étaient eux aussi déterminés.

Méthode de référence

La méthode de référence était la mesure de la VOP grâce à deux tonomètres, fournis par la société DiaTecne, pour l'enregistrement simultané de la pression artérielle carotidienne et fémorale. La distance était calculée avec la méthode de soustraction : la distance entre la fourchette sternale et le lieu d'acquisition de la courbe fémorale moins la distance entre la fourchette sternale et le lieu d'acquisition de la courbe carotidienne. Le décalage entre la courbe fémorale et la courbe carotidienne a été calculé par deux opérateurs qui n'ont pas participé directement à la première phase de l'étude. Les courbes de pression artérielle étaient enregistrées sur papier, avec une définition de 10 ms/mm et une échelle variable entre 7 et 10 mmHg/mm. Les opérateurs ont déterminé sur papier le décalage de temps entre les deux courbes avec la méthode « foot-to-foot », qui est considérée aujourd'hui la méthode de référence pour la détermination de la VOP. La VOP a été donc calculée comme la distance entre les deux sites d'enregistrement de la courbe de pression artérielle (carotide et fémorale), divisée par le décalage de temps entre les deux courbes enregistrées simultanément.

Analyse statistique

La comparaison entre les différentes méthodes a été réalisée à l'aide de l'équation de régression linéaire (coefficient de corrélation) et la méthode proposée par Bland et Altman. La répétitivité des mesures a été vérifiée aussi avec le coefficient de variation (CV) exprimé comme pourcentage et obtenu en faisant le rapport entre la déviation standard de la différence entre les mesures, et la moyenne de toutes les mesures.

Résultats

Les caractéristiques des appareils utilisés dans l'étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Méthode de référence	Complior®	PulsePen®	PulseTrace PCA®
Sonde	2 tonomètres	2 mecanocépteurs	1 tonomètre	photoplethysmograph
Enregistrement de la courbe Carotidienne et fémorale	Simultané	Simultané	Séquentiel, en deux temps	Non
Analyse de la courbe de PA centrale (Index d'Augmentation)		Non	Oui	Non
Temps total du test		3'34" ± 33"	6'06" ± 77"	2'39" ± 38"
Temps de préparation du test		1'59" ± 36"	2'43" ± 39"	1'02" ± 07"
Temps de mesure		1'35" ± 29"	3'23" ± 76"	1'37" ± 35"
Poids (g)		1000	121	630

Les données sont présentées comme moyenne ± déviation standard.

Le coefficient de répétitivité des mesures de VOP obtenu par chaque méthode était le suivant :

- 1.44 m/s avec la méthode de référence,
- 1.51 m/s avec le Complior®,
- 2.03 m/s avec le PulsePen®,
- 2.64 m/s avec le PulseTrace®.

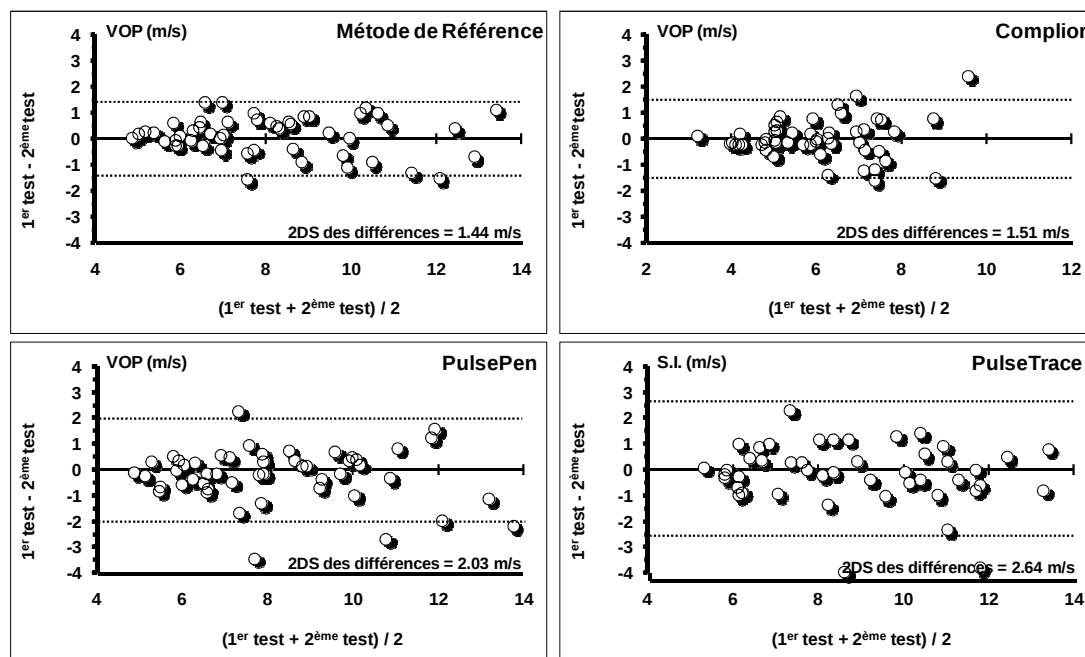
Le coefficient de variation des mesures de VOP obtenu par chaque méthode était le suivant :

- 12.4 % avec le Complior®,
- 12.3 % avec le PulsePen®,
- 14.5 % avec le PulseTrace®.

Le coefficient de variation du décalage des temps entre la mesure fémorale et carotidienne obtenu par chaque méthode était :

- 9.6 % avec le Complior®,
- 11.3 % avec le PulsePen®,
- 13.8 % avec le PulseTrace®.

La reproductibilité des valeurs de VOP obtenues par chaque méthode est montrée dans la figure suivante:

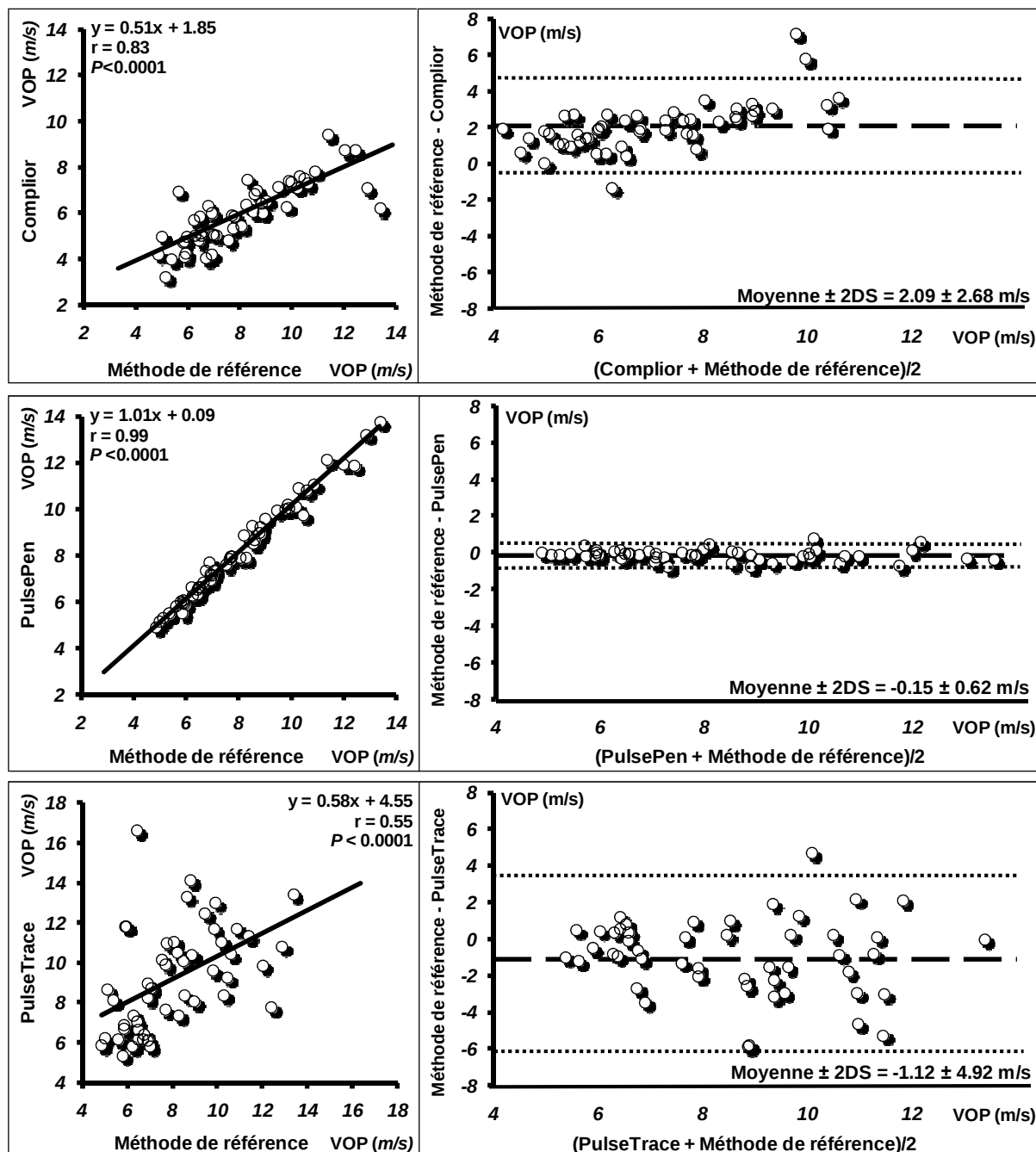


Les mesures de la VOP déterminées avec tous les appareils sont corrélées à l'âge de façon significative ($p < 0.001$). La pression artérielle systolique et la pression pulsée sont corrélées seulement à la VOP mesurée avec le Complior® ($p < 0.01$).

	Méthode de référence	Complior®	PulsePen®	PulseTrace PCA®
Age	0.76**	0.58**	0.75**	0.62**
PA Systolique	0.19	0.40*	0.19	-0.02
PA Diastolique	0.16	0.11	0.17	0.15
Pression Pulsée	0.12	0.41*	0.12	-0.14
Fréquence cardiaque	0.21	0.14	0.21	-0.10
Taille	-0.39*	-0.04	-0.39*	-0.23

Coefficient de corrélation de Spearman. * $P < 0.01$; ** $P < 0.001$.

Les mesures de la VOP déterminées par la méthode de référence ont été comparées avec les mesures acquises avec les trois appareils (Complior®, PulsePen®, PulseTrace®).



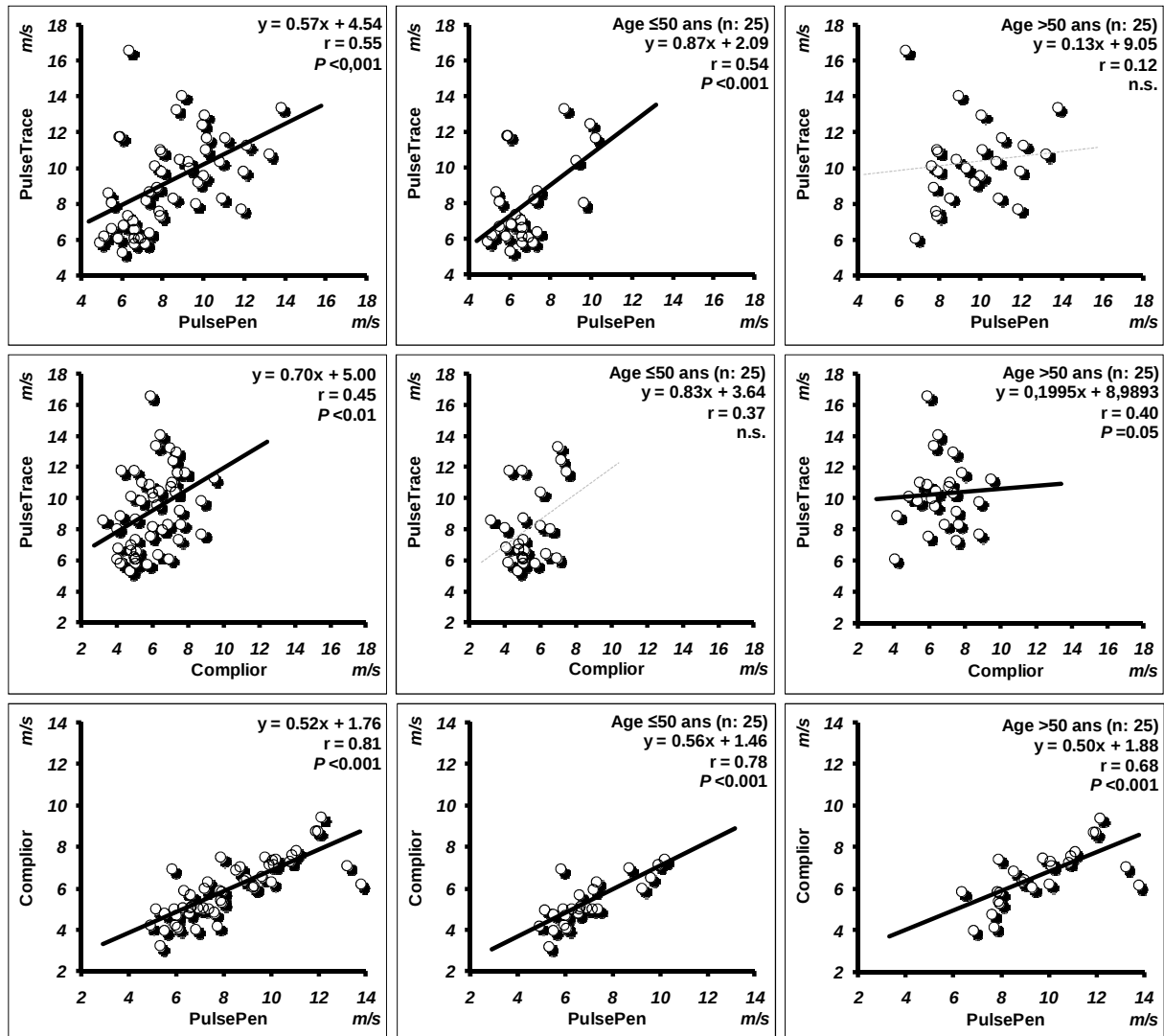
La régression linéaire (à gauche dans la figure) montre une corrélation significative entre la VOP déterminée avec la méthode de référence et la VOP mesurée avec les trois autres méthodes ($p < 0.0001$).

Le coefficient de corrélation (r) est le suivant :

- $r = 0.99$ pour le PulsePen®,
- $r = 0.83$ pour le Complior®,
- $r = 0.55$ pour le PulseTrace®.

L'analyse de Bland Altman (à droite dans la figure) met en évidence que:

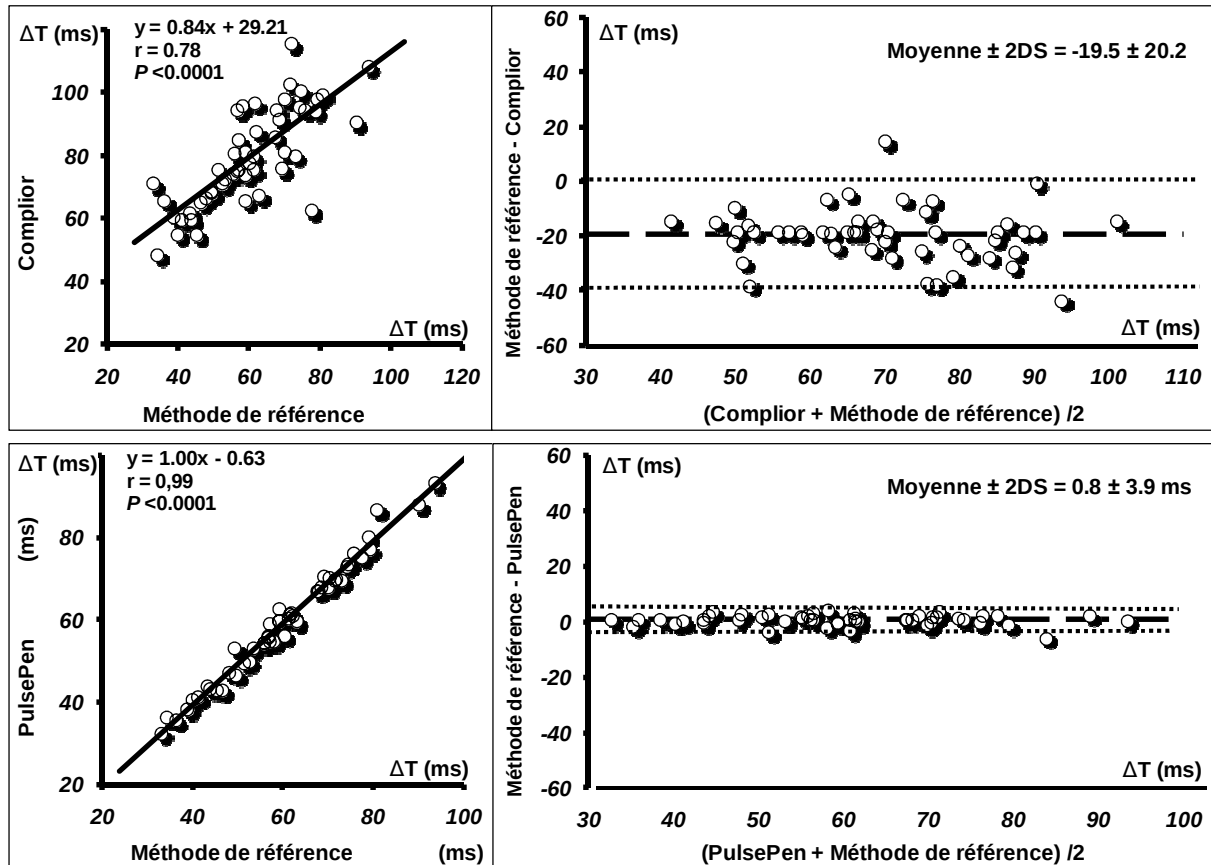
- avec le PulseTrace® 66% des valeurs de la VOP diffèrent de la méthode de référence de plus de 1 m/s, et 26% de plus de 2 m/s ;
- avec le Complior® 26% des valeurs de la VOP diffèrent de la méthode de référence de plus de 1 m/s, et seulement 8% de plus de 2 m/s ;
- avec le PulsePen® aucune valeur de la VOP diffère de la méthode de référence de plus de 1 m/s, et 95% des valeurs diffèrent de la méthode de référence de moins de 0.6 m/s.



La figure ci-dessus présente la relation entre les valeurs de VOP déterminées avec les trois appareils ; à gauche on trouve les valeurs obtenues chez tous les 50 sujets, au milieu les données des sujets de moins de 50 ans et à droite les données des sujets de plus de 50 ans.

Les valeurs de VOP obtenues avec le Complior® et le PulsePen® sont très bien corrélées ($r = 0.83$), alors que la relation entre PulseTrace® et Complior® et PulseTrace® et PulsePen® est très faible, surtout chez les sujets de plus de 50 ans.

La figure suivante montre la comparaison des intervalles de temps (ΔT) entre les courbes mesurées au niveau fémoral et au niveau de la carotide, obtenues avec le Complior® et avec le PulsePen®, en relation avec le ΔT mesuré avec la méthode de référence.



Les résultats obtenus avec les deux méthodes sont très bien corrélés avec les données obtenues avec la méthode de référence :

- $r = 0.99$ pour le PulsePen® ;
- $r = 0.78$ pour le Complior®.

L'analyse de Bland-Altman montre une différence moyenne des valeurs entre la méthode de référence et le PulsePen® de 0.8 ms, et une différence moyenne de 19.5 ms entre la méthode de référence et le Complior®.

La même différence de 20 ms a été retrouvée entre les valeurs obtenues avec le Complior® et les valeurs obtenues avec PulsePen®.

Conclusions

1. Une corrélation très significative a été démontrée entre les valeurs de VOP obtenues avec le PulsePen[®], le Complior[®] et la méthode de référence. Cette étude a confirmé donc la fiabilité de ces appareils dans l'étude des propriétés viscoélastiques de l'aorte.
2. Les valeurs de VOP déterminées avec le Complior[®] sont toujours plus basses par rapport à la VOP mesurée avec le PulsePen[®] ou le système de référence.
3. Pour rendre comparables les valeurs de VOP du Complior[®] et du PulsePen[®], dans la formule de détermination de la VOP, il est nécessaire d'ajouter 20 ms à l'intervalle de temps carotide-fémorale calculé par le PulsePen[®] (ou bien de soustraire 20 ms à l'intervalle défini par le Complior[®]).
4. L'index de rigidité (stiffness index) déterminé avec le PulseTrace[®] ne peut pas être considéré comme substitutif de la détermination de la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale, dans l'étude de la rigidité aortique.

II : VALEURS DE REFERENCE DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS CHEZ LES ENFANTS ET LES JEUNES ADULTES EN AGE SCOLAIRE

Le but de cette thèse est l'étude des propriétés mécaniques des gros troncs artériels et l'évaluation du vieillissement vasculaire. Plusieurs études ont été développées touchant des sujets de tous les âges de la vie. L'étude du vieillissement vasculaire suppose la connaissance complète de l'état des artères pendant toutes les phases de l'existence, et ceci à partir des sujets les plus jeunes.

Une première étude a été faite pour comparer deux populations très différentes de jeunes lycéens : une population européenne (Cesena, Italie) et une population algérienne (Metlili Chamba, district de Ghardaïa). Cette étude a montré une stricte corrélation entre les valeurs de pression artérielle et le poids actuel, tandis qu'aucune relation n'a été trouvée avec le poids à la naissance²⁶ (voir dans les « annexes » les résultats de cette étude). La vitesse de l'onde de pouls a été déterminée également chez tous les étudiants.

La création d'un réseau de recherche international, coordonné par notre groupe, impliquant aussi un groupe de recherche hongroise, a permis de définir les valeurs de référence de la vitesse de l'onde de pouls chez les enfants et les jeunes adultes en âge scolaire²⁷.

Méthodes

Une population de 1008 sujets entre 6.5 et 19.9 ans (âge moyen : 15.2) ont été recrutés pour cette étude.

Lieu du recrutement :

- Budapest (Hongrie) : 450 sujets ; 214 mâles et 236 femelles ;
- Cesena (Italie) : 455 sujets ; 178 mâles et 277 femelles ;
- Metlili (Algérie) : 103 sujets ; tous mâles.

Mesure de la vitesse de l'onde de pouls en aorte (VOP)

Dans cette étude le tonomètre PulsePen® (DiaTecne, Milan, Italy) a été utilisé pour la détermination de la VOP.

La VOP aortique a été calculée comme la distance entre le site d'enregistrement de la courbe de pression artérielle sur la carotide et sur l'artère fémorale, divisée par le décalage de temps entre les deux courbes.

La distance était calculée avec la méthode de soustraction : la distance entre la fourchette sternale et le lieu d'acquisition de la courbe fémorale moins la distance entre la fourchette sternale le lieu d'acquisition de la courbe carotidienne.

Le décalage de temps entre les deux courbes était obtenu par la soustraction du décalage entre l'onde R du complexe qRs de l'ECG et le pied de la courbe enregistrée au niveau de la carotide, au décalage entre l'onde R du complexe qRs de l'ECG et le pied de la courbe enregistrée au niveau de l'artère fémorale. Le décalage entre les deux courbes a été calculé avec la méthode « foot-to-foot ».

Méthode LMS

Une nouvelle méthode statistique a été utilisée pour déterminer les valeurs de référence de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) par rapport à l'âge et à la taille : la méthode LMS ((L=skewness, M=médian, S=coefficient de variation).

Cette méthode est définie par la distribution d'une variable autour de sa médiane (M), le coefficient de variation (S), c'est-à-dire le rapport entre la déviation standard et la moyenne et la distorsion des données (L) nécessaires pour transformer les données à la normalité.

Dans cette étude deux séries de tableaux ont été créés, en utilisant l'âge et la taille comme variables indépendantes.

Les percentiles ($C\alpha$) des valeurs de la VOP, en fonction de l'âge et de la taille, ont été générés en accord avec l'équation :

$$C\alpha(t) = M(t) \times [1 + L(t) \times S(t) \times z\alpha]^{1/L(t)}$$

où $M(t)$, $L(t)$, $S(t)$, $C\alpha(t)$ indiquent les valeurs correspondantes de chaque paramètre pour une donnée, âge ou taille (t). $z\alpha$ est la déviante équivalente normale correspondant au centile (c'est-à-dire $\alpha=50$, $z\alpha=0$; $\alpha=75$, $z\alpha=0.674$; $\alpha=90$, $z\alpha=1.282$; $\alpha=95$, $z\alpha=1.645$; $\alpha=97$, $z\alpha=1.881$).

L'équation susmentionnée peut être réarrangée pour convertir la valeur de VOP d'un sujet au score de déviation standard (SDS) :

$$Z \text{ i.e. SDS} = [(Y/M(t))^{L(t)} - 1] / (L(t) \times S(t))$$

où Y est la valeur de VOP du sujet et $L(t)$, $M(t)$, $S(t)$ sont les valeurs spécifiques de L, M, S interpolées pour l'âge ou la taille du sujet.

Résultats

Le tableau suivant montre les données épidémiologiques de tous les sujets étudiés, par rapport à l'âge, partagée en quartiles.

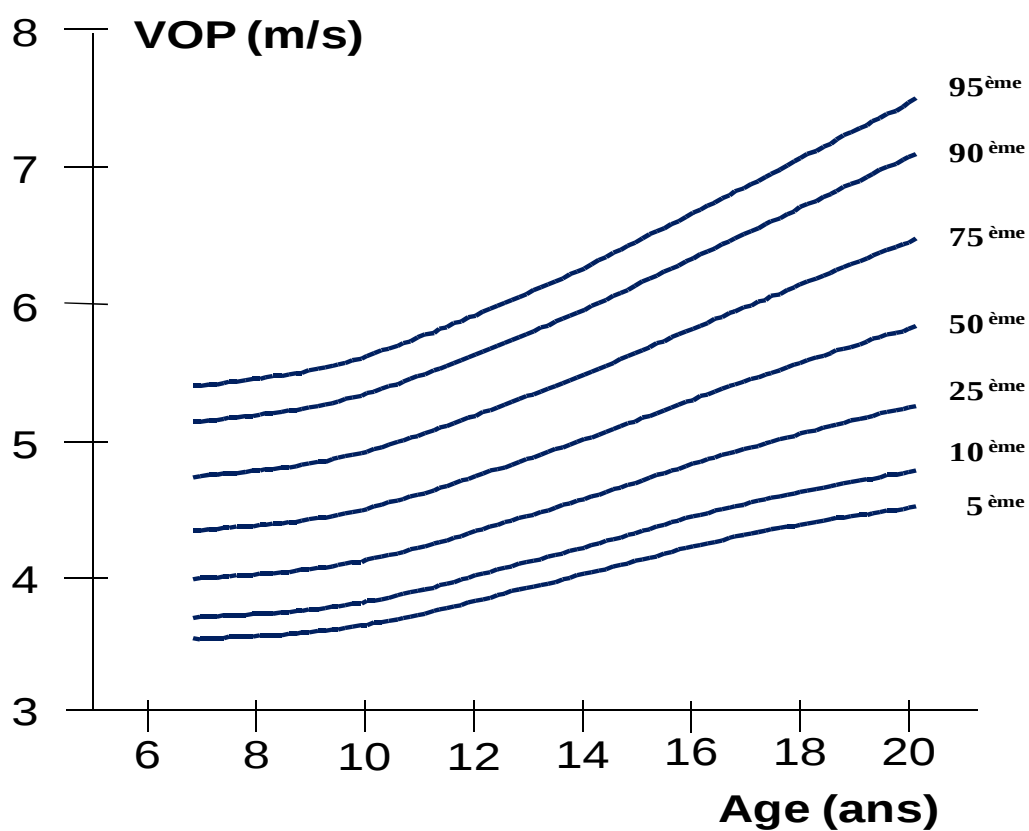
Intervalle d'âge (ans)		Quartile 1. 6.55-9.91	Quartile 2. 9.92-13.27	Quartile 3. 13.28-16.63	Quartile 4. 16.64-19.99
N	m	56	81	127	231
	f	65	73	125	250
Age (ans)	m	8.4 (8.2-8.7)	11.5 (11.3-11.7)	15.7 (15.5-15.8)	17.8 (17.7-17.9)
	f	8.3 (8.1-8.6)	11.5 (11.3-11.8)	15.6 (15.4-15.8)	17.8 (17.7-17.9)
Poids (kg)	m	30.8 (28.8-32.7)	42.1 (40.1-44.2)*	63.6 (61.5-65.7)*	65.3 (63.9-66.7)*
	f	29.6 (27.6-31.6)	47.3 (43.5-51)	56.8 (55-58.7)	56.6 (55.6-57.5)
Taille (cm)	m	132.9 (131.1-134.7)	151.3 (149.5-153.1)	174.5 (173-175.9)*	176.1 (175.1-177)*
	f	130.8 (128.6-133.0)	151.8 (149.5-154.1)	165.4 (164.3-166.4)	165.3 (164.6-166)
IMC (kg/m²)	m	17.3 (16,5-18,1)	18.3 (17.6-19)*	20.8 (20.3-21.4)	21.0 (20.6-21.4)
	f	17.0 (16,3-17,7)	20.1 (19.0-21.3)	20.7 (20.1-21.4)	20.7 (20.4-21.0)
PAS (mmHg)	m	102.0 (99.8-104.2)	105.0 (103.1-107.0)	122.5 (120.5-124.5)*	127.4 (126.0-128.7)*
	f	102.0 (100.1-103.9)	105.3 (103.6-107.1)	114.2 (112.6-115.8)	114.3 (113.2-115.4)
PAD (mmHg)	m	62.7 (61.3-64.1)*	61.4 (60.2-62.6)*	64.7 (63.4-65.9)*	67.9 (66.9-68.9)*
	f	65.3 (63.8-66.7)	63.8 (62.4-65.2)	67.4 (66.1-68.7)	69.3 (68.4-70.3)
PAM (mmHg)	m	75.8 (74.4-77.3)	75.9 (74.6-77.2)	83.9 (82.7-85.2)	87.7 (86.8-88.7)*
	f	77.5 (76.1-79.0)	77.6 (76.2-79)	83.0 (81.7-84.3)	84.3 (83.4-85.2)
FC (bpm)	m	85 (82-87)	76 (74-78)*	75 (72-78)	68 (67-70)*
	f	85 (82-87)	79 (76-81)	73 (71-75)	71 (70-73)
VOP (m/s)	m	4.40 (3.106-5.,902)	4.74 (3.275-6.391)	5.24 (3.640-8.021)	5.54 (3.725-7.999)*
	f	4.50 (2.809-5.801)	4.78 (3.552-6.826)	5.11 (3.955-6.983)	5.34 (3.181-7.634)

*p<0.05 mâles vs. femelles. Les données sont des moyennes (intervalle de confiance de 95%), à l'exception de la VOP qui est exprimée en médiane (range).

Valeurs de la VOP chez les garçons, exprimées en percentiles, par rapport à l'âge.

Mâles

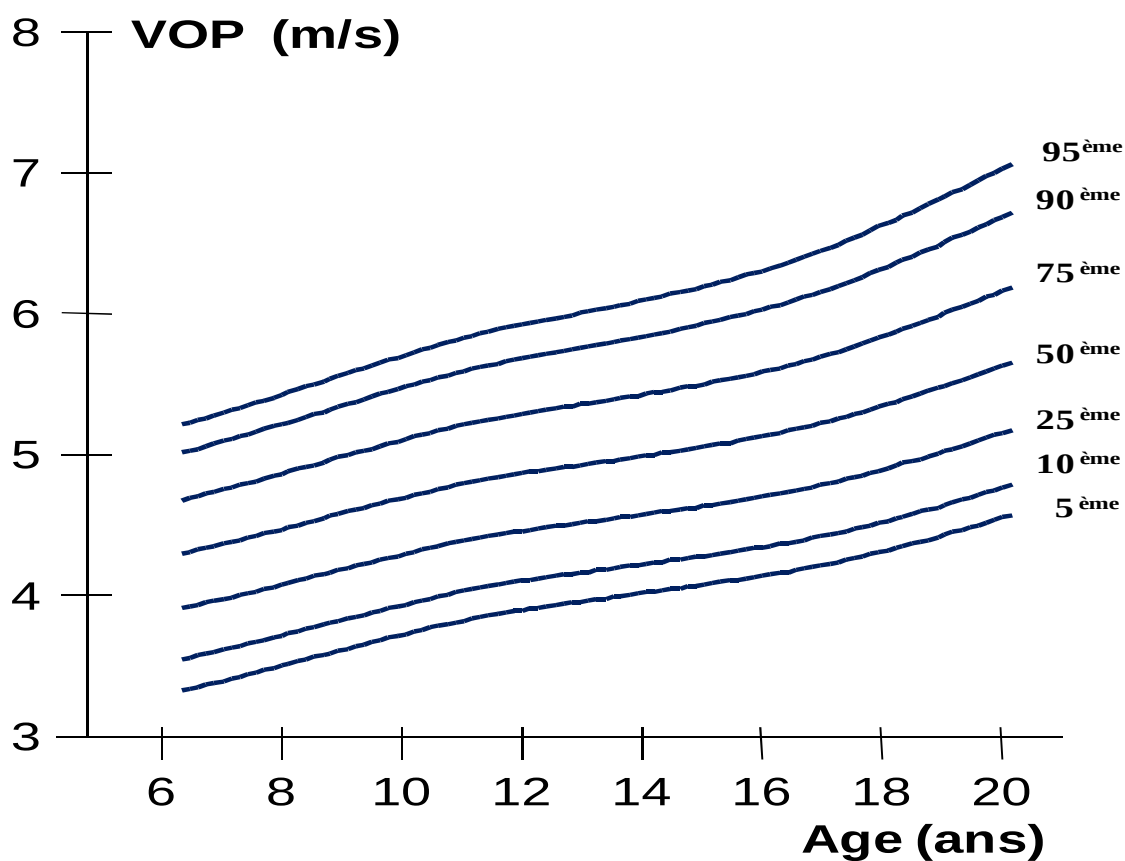
Age (ans)	N	L	M	S	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25 ^{ème}	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
7	12	-0.383	4.348	0.127	3.559	3.715	3.998	4.348	4.743	5.141	5.402
8	17	-0.346	4.384	0.128	3.579	3.739	4.027	4.384	4.784	5.188	5.451
9	17	-0.309	4.428	0.129	3.607	3.770	4.064	4.428	4.836	5.246	5.513
10	22	-0.272	4.505	0.130	3.659	3.827	4.131	4.505	4.923	5.343	5.615
11	31	-0.234	4.615	0.131	3.739	3.913	4.228	4.615	5.046	5.477	5.758
12	25	-0.197	4.742	0.132	3.835	4.016	4.342	4.742	5.188	5.632	5.919
13	15	-0.160	4.876	0.133	3.934	4.122	4.461	4.876	5.336	5.793	6.089
14	18	-0.123	5.014	0.134	4.033	4.229	4.582	5.014	5.491	5.965	6.271
15	24	-0.086	5.162	0.136	4.136	4.342	4.712	5.162	5.660	6.153	6.471
16	62	-0.049	5.312	0.138	4.238	4.454	4.841	5.312	5.832	6.345	6.675
17	123	-0.012	5.451	0.141	4.326	4.552	4.958	5.451	5.994	6.530	6.874
18	75	0.026	5.586	0.145	4.399	4.638	5.066	5.586	6.158	6.721	7.082
19	54	0.063	5.713	0.149	4.461	4.713	5.164	5.713	6.316	6.909	7.288



Valeurs de la VOP chez les filles, exprimées en percentiles, par rapport à l'âge.

Femelles

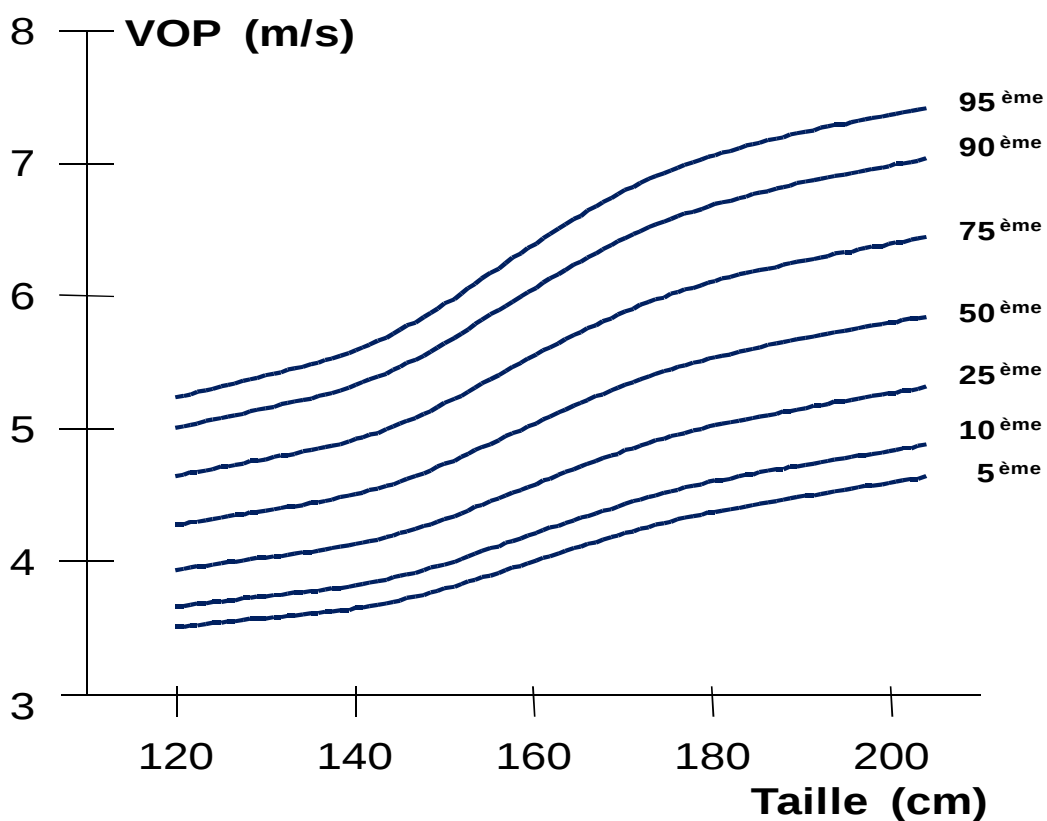
Age (ans)	n	L	M	S	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25 ^{ème}	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
7	17	1.223	4.340	0.133	3.368	3.588	3.948	4.340	4.724	5.064	5.265
8	19	1.096	4.449	0.131	3.478	3.694	4.053	4.449	4.841	5.192	5.400
9	17	0.968	4.564	0.130	3.593	3.807	4.165	4.564	4.965	5.326	5.543
10	26	0.842	4.679	0.129	3.707	3.918	4.276	4.679	5.087	5.459	5.684
11	26	0.719	4.783	0.127	3.811	4.020	4.377	4.783	5.199	5.582	5.814
12	18	0.600	4.862	0.127	3.891	4.098	4.454	4.862	5.285	5.677	5.918
13	22	0.487	4.924	0.126	3.955	4.159	4.513	4.924	5.353	5.755	6.003
14	19	0.379	4.987	0.127	4.015	4.218	4.573	4.987	5.424	5.837	6.093
15	11	0.276	5.055	0.127	4.076	4.279	4.635	5.055	5.503	5.929	6.195
16	70	0.177	5.134	0.128	4.141	4.346	4.706	5.134	5.595	6.037	6.316
17	119	0.081	5.236	0.130	4.222	4.429	4.796	5.236	5.712	6.175	6.469
18	103	-0.012	5.363	0.131	4.325	4.535	4.910	5.363	5.859	6.345	6.654
19	46	-0.106	5.508	0.132	4.446	4.659	5.042	5.508	6.022	6.531	6.858



Valeurs de la VOP chez les garçons, exprimées en percentiles, par rapport à la taille.

Mâles

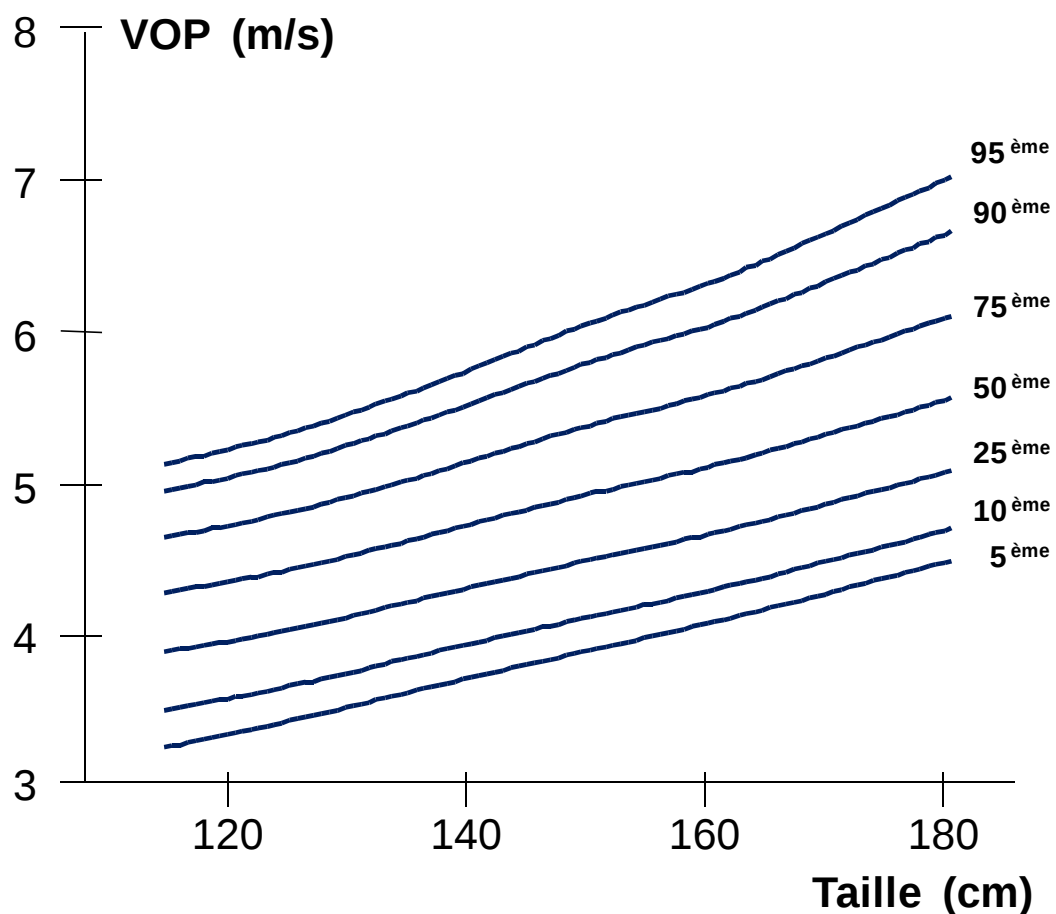
Taille (cm)	N	L	M	S	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25 ^{ème}	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
120	5	-0.065	4.269	0.123	3.493	3.651	3.931	4.269	4.639	5.001	5.231
125	14	-0.077	4.324	0.124	3.530	3.691	3.978	4.324	4.704	5.076	5.314
130	14	-0.089	4.378	0.126	3.565	3.730	4.023	4.378	4.768	5.152	5.397
135	19	-0.100	4.432	0.128	3.598	3.766	4.067	4.432	4.833	5.229	5.483
140	26	-0.111	4.500	0.130	3.640	3.813	4.123	4.500	4.916	5.327	5.592
145	13	-0.121	4.597	0.134	3.701	3.881	4.203	4.597	5.033	5.465	5.743
150	16	-0.129	4.726	0.137	3.786	3.974	4.312	4.726	5.186	5.644	5.939
155	22	-0.137	4.879	0.140	3.889	4.086	4.442	4.879	5.365	5.850	6.164
160	25	-0.143	5.033	0.143	3.996	4.202	4.574	5.033	5.545	6.057	6.389
165	55	-0.146	5.18	0.144	4.101	4.316	4.703	5.180	5.714	6.250	6.597
170	89	-0.147	5.316	0.145	4.203	4.424	4.823	5.316	5.867	6.419	6.779
175	93	-0.144	5.426	0.145	4.293	4.518	4.924	5.426	5.988	6.551	6.916
180	65	-0.139	5.510	0.144	4.363	4.591	5.002	5.510	6.077	6.645	7.013
185	27	-0.134	5.575	0.143	4.421	4.650	5.064	5.575	6.144	6.714	7.083
190	7	-0.127	5.632	0.142	4.475	4.706	5.121	5.632	6.202	6.770	7.138
195	5	-0.121	5.685	0.140	4.528	4.759	5.175	5.685	6.253	6.818	7.184



Valeurs de la VOP chez les filles, exprimées en percentiles, par rapport à la taille.

Femelles

Taille (cm)	N	L	M	S	5 ^{ème}	10 ^{ème}	25 ^{ème}	50 ^{ème}	75 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
115	5	1.854	4.286	0.130	3.268	3.515	3.897	4.286	4.648	4.954	5.130
120	13	1.706	4.340	0.129	3.334	3.573	3.950	4.340	4.707	5.021	5.203
125	13	1.521	4.415	0.129	3.420	3.651	4.023	4.415	4.790	5.115	5.305
130	17	1.337	4.506	0.129	3.514	3.741	4.110	4.506	4.892	5.230	5.429
135	15	1.153	4.609	0.129	3.614	3.837	4.205	4.609	5.007	5.361	5.571
140	13	0.971	4.713	0.130	3.711	3.932	4.301	4.713	5.126	5.499	5.722
145	20	0.790	4.821	0.131	3.806	4.026	4.399	4.821	5.251	5.645	5.883
150	24	0.611	4.923	0.132	3.898	4.116	4.492	4.923	5.371	5.786	6.040
155	50	0.435	5.015	0.133	3.987	4.202	4.577	5.015	5.476	5.910	6.178
160	133	0.261	5.106	0.133	4.079	4.291	4.664	5.106	5.578	6.030	6.312
165	121	0.091	5.212	0.133	4.179	4.390	4.763	5.212	5.699	6.172	6.472
170	63	-0.078	5.328	0.134	4.283	4.493	4.870	5.328	5.834	6.333	6.654
175	22	-0.246	5.446	0.135	4.391	4.600	4.979	5.446	5.970	6.496	6.838
180	4	-0.414	5.564	0.135	4.499	4.707	5.088	5.564	6.105	6.658	7.023



Conclusions

1. Cette étude multicentrique a fourni pour la première fois des données avec les valeurs de références de la VOP pour les sujets en âge scolaire, entre 6 et 20 ans.
2. Les valeurs de normalité de la VOP ont été fournies en fonction de l'âge et en fonction de la taille, et les graphiques en percentiles ainsi obtenus sont très faciles à utiliser dans la pratique clinique.
3. La VOP carotide-fémorale est un marqueur très fiable de la rigidité aortique ; elle permet donc une évaluation précoce des atteintes cardiovasculaires. Ces valeurs de référence peuvent permettre des études longitudinales qui évaluent la valeur prédictive de la VOP chez les jeunes, en fonction du risque cardiovasculaire à l'âge adulte.

III : L'ETUDE PARTAGE



L'étude PARTAGE :

*Predictive values of blood pressure and
ARTerial stiffness in institutionalized very
AGEd population,*

est une étude multicentrique, épidémiologique, prospective.

Plusieurs études ont démontré, chez des populations moyennement âgées ou très âgées, que la rigidité artérielle est strictement associée à la morbidité et à la mortalité cardiovasculaire^{4, 5, 32}. La pression artérielle centrale et périphérique, et la mesure de la VOP centrale et périphérique ont été étudiées chez une large population de sujets âgés de plus de 80 ans.

L'objectif principal de cette étude prospective d'une durée de deux ans, est d'évaluer la valeur prédictive de la pression artérielle estimée par l'automesure et de la rigidité artérielle estimée par tonométrie, sur la mortalité globale, des sujets de plus 80 ans résidant dans des Etablissements d'Hébergement de Personnes Agées et Dépendantes (EHPAD).

L'objectif secondaire est d'apprécier la valeur prédictive de ces mesures sur le déclin cognitif et sur les événements cardiovasculaires majeurs.

Rationnel de l'Etude PARTAGE

La prévalence de l'hypertension artérielle augmente fortement avec l'âge, pour dépasser 70% après l'âge de 60 ans³³. Jusqu'à récemment, l'hypertension artérielle du sujet âgé passait pour une conséquence normale du vieillissement. En effet, avec l'âge, on assiste à une augmentation progressive de la pression artérielle systolique, attribuable en grande partie à une élévation de la rigidité artérielle³⁴⁻³⁶.

Il est maintenant clairement établi que la pression artérielle notamment la pression systolique et la pression pulsée sont des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs. Des études récentes ont montré que l'élévation de la pression artérielle systolique et de la pression pulsée chez la personne âgée est un facteur majeur de complications cardiovasculaires, cérébrovasculaires et contribue à la diminution de l'espérance de vie^{37,38}. Plus récemment plusieurs études cliniques ont démontré une association positive entre le niveau de la pression artérielle et le risque de développer une démence vasculaire³⁹ et même une démence de type d'Alzheimer^{40,41}.

Au cours des années 90, plusieurs études ont montré un bénéfice majeur du traitement de l'hypertension artérielle (systolique pure ou systolique-diastolique) des sujets âgés pour prévenir le risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus et d'insuffisance cardiaque^{42,43}. L'ampleur du bénéfice potentiel et le nombre de personnes concernées font du traitement de l'hypertension artérielle une des grandes priorités de la prévention cérébrovasculaires chez le sujet âgé. L'efficacité des traitements de l'hypertension artérielle sur la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer a été essentiellement évaluée à partir de sous études de grands essais thérapeutiques et d'études longitudinales d'observation⁴⁴⁻⁴⁹. Les résultats de ces études restent pour l'instant controversés.

Avec l'âge, on assiste à une augmentation progressive de la rigidité artérielle qui entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique, une diminution de la pression artérielle diastolique et donc une augmentation de la différence systolo-diastolique, la pression pulsée³⁵. L'augmentation de la rigidité des gros troncs artériels entraîne aussi une perte du gradient entre la pression centrale et la pression périphérique, la pression centrale systolique et pulsée augmentant de manière très prononcée^{34,50}.

Les recommandations de 2003 de la Société Internationale de l'hypertension artérielle et de l'OMS sur la prise en charge de l'hypertension artérielle⁵¹, ont suggéré pour la première fois que la pression pulsée pourrait être un facteur de risque indépendant, et que des études thérapeutiques devraient être réalisées pour évaluer les bénéfices de la réduction de la pression pulsée en terme de morbidité et mortalité cardiovasculaire. Le rôle pronostique de la pression pulsée a été évalué dans plusieurs essais thérapeutiques chez la personne âgée. Dans ces études et analyses, la pression pulsée était prédictrice d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral^{52,53}, d'infarctus du myocarde (SAVE)⁵⁴ et de dégradation de la fonction rénale⁵⁵. Chez les patients hypertendus de 60 ans et plus ayant une hypertension artérielle systolique isolée, la pression pulsée était significativement associée au décès. Ceci a été confirmé dans une autre méta-analyse parue en 2002 au cours de laquelle sept essais thérapeutiques chez la personne âgée ont été analysés (EWPHE, HEP, MRC1, MRC2, SHEP, STOP, Syst-Eur). Les sujets étaient surtout des patients âgés. L'hypertension artérielle était soit une hypertension artérielle systo-diastolique soit une hypertension artérielle systolique isolée. La pression artérielle systolique et la pression pulsée (mais pas la pression artérielle diastolique) étaient des facteurs prédictifs de la mortalité cardiovasculaire⁵⁶. Des valeurs seuils de risque de pression pulsée ont été proposées, notamment le chiffre de 65 mmHg⁵⁷.

Ces résultats soulignent le rôle de la rigidité des gros troncs artériels, conséquence majeure du vieillissement, en tant que facteur de risque cardiovasculaire. Ainsi, la pression artérielle systolique et la pression pulsée sont les marqueurs cliniques de l'altération de la paroi artérielle, conduisant à la rigidité artérielle. Des techniques récentes capables de mesurer directement la rigidité des gros troncs artériels de façon non-invasive, démontrent clairement la relation entre la rigidité artérielle et la morbidité et la mortalité cardiovasculaire dans différentes populations de sujets hypertendus, normotendus, diabétiques, insuffisants rénaux, coronariens^{36,54,58-61}. Ces études ont montré que la rigidité artérielle mesurée

directement était un meilleur indicateur du risque cardiovasculaire par rapport à la pression artérielle, notamment chez des personnes vieillissantes et âgées.

Si la relation entre le niveau de pression artérielle et les complications cardiaques, vasculaires, cérébrales ne font plus aucun doute pour les personnes du troisième âge, les données concernant les sujets après 80 ans sont beaucoup moins claires. Dans une étude de cohorte hollandaise⁶² de sujets ambulatoires de plus de 85 ans, la survie était plus faible chez les sujets normotendus (pression artérielle systolique <140 mmHg), que chez les sujets présentant une pression artérielle systolique élevée. Cette relation paradoxale disparaît après ajustement avec les facteurs de co-morbidité. Toutefois, même après ces ajustements, la relation attendue entre la pression artérielle systolique et la mortalité n'est pas retrouvée⁶². D'autres études suggèrent qu'une baisse de la pression artérielle au cours des années est un phénomène fréquent et qu'elle prédit une mortalité augmentée au cours des années ultérieures⁶³. Il n'en demeure pas moins que ces résultats compliquent la stratification du risque en fonction de la pression artérielle systolique et donc, la sélection des sujets à traiter. Une étude américaine récente⁶⁴ réalisée en institution a montré l'absence de toute relation entre le niveau de pression artérielle et le risque cérébrovasculaire. Ainsi, il paraît clair que le niveau de la pression artérielle peut être profondément influencé par des co-morbidités fréquentes chez la personne âgée, notamment par des troubles nutritionnels, des pathologies cardiaques et celles du système nerveux central. Ces co-morbidités ont en général tendance à modifier le profil de pression artérielle et peuvent ainsi fausser la relation entre l'état tensionnel et les complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires. On distingue ainsi chez les personnes très âgées trois types de modification :

- a- Une exagération de la variabilité tensionnelle, notamment de la pression artérielle systolique. Cette variabilité tensionnelle est due à plusieurs altérations des mécanismes de régulation de la pression artérielle au cours du vieillissement (rigidité artérielle, dysfonctionnement des barorécepteurs) et à la présence de co-morbidités fréquentes chez la personne âgée (diabète, pathologies neurologiques, poly médication). Ainsi, les sujets âgés ont une prévalence particulièrement élevée d'hypotension orthostatique⁶⁵, mais également une grande variabilité de la pression artérielle au cours du nyctémère. La variabilité de la pression artérielle systolique complique le diagnostic et le suivi de l'hypertension artérielle systolique. La fréquence de l'hypertension de la blouse blanche est ainsi particulièrement élevée chez les sujets âgés.
- b- Une tendance à la diminution du niveau moyen de la pression artérielle due à des pathologies diminuant le débit cardiaque et à des pathologies du système nerveux central. Ainsi une insuffisance cardiaque avancée entraîne une « pseudo-normalisation » de la pression artérielle systolique auparavant augmentée. La présence d'une dénutrition ou d'une déshydratation a également comme conséquence une réduction de la pression artérielle. Aussi, la pression artérielle des patients déments a tendance à baisser en raison de l'atteinte des centres de régulation et du maintien de la pression artérielle à cause de la maladie⁶⁶.

- c- Enfin, dans certains cas une surestimation de la pression artérielle périphérique est possible chez le patient âgé présentant une artériosclérose importante⁶⁷. Il s'agit de la « pseudo hypertension » connue chez le diabétique et qui est due essentiellement à l'incompressibilité de la paroi artérielle en présence d'une médiacalcosse avancée.

De ce fait, l'évaluation du risque vasculaire chez des personnes polypathologiques âgées par la mesure standard de la pression artérielle ne semble pas être la meilleure approche. Aussi, il est important de prendre en compte ces considérations et utiliser des méthodes autres que la mesure casuelle pourrait éventuellement mieux évaluer le risque cérébrovasculaire.

Ces considérations nous indiquent que chez la personne très âgée notamment chez la personne poly-pathologique, la mesure standard de la pression artérielle est trop limitée pour nous offrir une bonne évaluation du risque cardiovasculaire ce qui conduit à nous poser 2 questions :

- a- Les nouvelles techniques de mesure de la pression artérielle (auto mesure, MAPA) peuvent-elles « supprimer » certains de ces obstacles et nous offrir ainsi de meilleures informations concernant le pronostic du patient très âgé ?
- b- Y a-t-il d'autres paramètres artériels à mesurer, capables de mieux évaluer le risque cérébrovasculaire chez ces personnes (que la mesure de la pression artérielle)?

Le développement des nouvelles techniques non-invasives basées sur la tonométrie permet l'étude de la pression artérielle centrale aortique à partir d'enregistrements réalisés au niveau des artères périphériques^{1, 15, 16, 68, 69}. L'enregistrement de l'onde de pouls au niveau des artères périphériques permet également l'analyse des ondes de réflexion et la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de pouls qui est actuellement la méthode de référence pour l'évaluation de la rigidité artérielle^{1, 4, 15, 16, 69, 70}.

Ces méthodes largement utilisées à l'heure actuelle dans des études cliniques et épidémiologiques chez des personnes d'âge moyen, ont démontré leur intérêt dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Les paramètres artériels tels que les ondes de réflexion et la vitesse de l'onde de pouls sont peu influencés par le débit cardiaque, la présence d'une médiacalcosse et l'état général du patient, et peuvent ainsi mieux refléter l'état artériel des patients âgés.

Méthodes

Description de la population

1130 sujets de plus 80 ans résidant dans des Etablissements d'Hébergement de Personnes Agées et Dépendantes (EHPAD) ont participé à cette étude.

Il s'agit d'une population caractérisée par la présence de plusieurs pathologies et par une autonomie limitée.

La population étudiée dans le cadre de ce protocole est représentative des personnes très âgées, fragiles, polymédicalisées mais préservant une partie de leur autonomie: la majorité des personnes vivaient dans des établissements d'hébergement non hospitaliers.

Critères d'exclusion :

- espérance de vie très réduite (<3 mois),
- personne dépendante (ADL ≤ 2 /6),
- démence sévère (MMSE <12 /30),
- personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Lieu du recrutement :

Ville	Nation	EHPAD	Hommes	Femmes	Total	Age
Nancy	France	34	82	363	445	88 $\pm$ 5
Cesena	Italie	16	65	202	267	87 $\pm$ 5
Vérone	Italie	6	37	115	152	87 $\pm$ 5
Paris	France	7	25	79	104	88 $\pm$ 6
Toulouse	France	5	35	65	100	87 $\pm$ 4
Dijon	France	4	13	87	100	88 $\pm$ 5
		Total :	252	878	1130	88 $\pm$ 5

Données cliniques

L'évaluation des co-morbidités, des fonctions cognitives, de l'autonomie et l'enregistrement du traitement actuel a été réalisée lors d'une première visite par des équipes de recherche médicale.

Des troubles éventuels du rythme ont été évalués chez tous les sujets avec l'exécution d'un électrocardiogramme.

La maladie cardiaque a été définie par la présence documentée d'au moins une des pathologies suivantes :

- cardiopathie ischémique,
- insuffisance cardiaque,
- fibrillation auriculaire.

Pendant deux ans, les événements suivants ont été enregistrés : décès et événements cardiovasculaires majeurs (recueil des données tous les 3 mois), évolution de l'état cognitif et de l'autonomie évaluée au début, à la fin de la première année et à la fin de l'étude.

Mesure de la pression artérielle

La PA a été mesurée :

- de façon clinique avec un appareil automatique en position assise et debout,
- par automesure : trois mesures matin et soir pendant trois jours consécutifs.

Mesure de la vitesse de l'onde de pouls

La vitesse de l'onde de pouls (VOP) a été mesurée avec l'appareil PulsePen®. La VOP a été déterminée sur deux districts vasculaires :

- la VOP carotide-fémorale : qui analyse la rigidité vasculaire de l'aorte,
- la VOP carotide-radiale : qui analyse les propriétés mécaniques des artères des membres supérieurs.

L'acquisition de la courbe tensionnelle fémorale n'a pas été possible chez 59 sujets, car soit les sujets ont refusé de faire le test, soit la courbe acquise n'était pas performante ; l'acquisition également de la courbe tensionnelle radiale n'a pas été possible chez 48 sujets. Donc, la VOP carotide-fémorale a été mesurée chez 1071 sujets (834 femmes et 237 hommes) et la VOP carotide-radiale a été mesurée chez 1082 sujets (841 femmes et 241 hommes).

Acquisition de la pression artérielle centrale

La courbe de la pression artérielle centrale a été effectuée avec le tonomètre PulsePen®. L'amplification de la pression artérielle était définie par le rapport entre la pression pulsée périphérique et la pression pulsée centrale.

Etude PARTAGE : Vitesse de l'onde de pouls et pression artérielle chez les sujets très âgés



Le but de cette étude a été l'identification du profil hémodynamique du sujet très âgé, donc l'évolution de la pression périphérique et de la pression centrale par rapport à la rigidité vasculaire périphérique et aortique²⁸.

Résultats

Le tableau suivant montre les principales caractéristiques cliniques de tous les sujets étudiés.

Paramètres	Total	Hommes	Femmes
N (%)	1130	252 (22%)	878 (78%)
Age (ans)	88 ± 5	87 ± 5	88 ± 5
Poids (Kg)	64 ± 13	71 ± 12	62 ± 13 ^{***}
Taille (cm)	157 ± 9	167 ± 7	154 ± 7 ^{***}
IMC (kg/m ²)	26 ± 5	25 ± 4	26 ± 5
MMSE [0-30]	23 ± 5	24 ± 5	23 ± 5
ADL [0-6]	5.0 ± 1.1	5.0 ± 1.1	5.0 ± 1.0
Index de Charlson	6.0 ± 1.9	6.5 ± 2.0	5.9 ±
Consommation de Tabac (passée et actuelle)	22%	61%	10% ^{***}
Maladie cardiovasculaires et			
Insuffisance cardiaque	18%	17%	19%
Artérite périphérique	6%	11%	5%
Maladie coronarienne	21%	24%	21%
Accident vasculaire cérébral	15%	16%	15%
Trouble du rythme	28%	35%	26% ^{**}
Diabète	16%	17%	16%
Dyslipidémie	25%	21%	26%
Histoire d'Hypertension artérielle	72%	60%	76% ^{***}
Hypertension traitée	95%	91%	96%
Nombre de médicaments	2.2 ± 1.0	2.1 ± 0.9	2.2 ± 1.1

^{**} p<0.01; ^{***} p<0.001; ADL, activity daily living; BMI, body mass index; Index de Charlson: score de co-morbidities; MMSE, Mini Mental Status Examination.

Le tableau suivant montre les principales valeurs de VOP et de l'analyse de la courbe de pression centrale chez tous les sujets.

	Total	Hommes	Femmes
N	1071	237	834
VOP carotide-fémorale (m/s)	14.3±5.1	15.0±5.4	14.1±5.0 *
VOP carotide-radiale (m/s)	8.0±1.7	8.5±1.9	7.9±1.6 ***
Pression artérielle systolique centrale (mmHg)	127±19	126±21	127±19
Pression pulsée centrale (mmHg)	56±16	54±17	56±15 *
Index d'augmentation (%)	28±14	23±15	29±13 ***
Amplification de la pression pulsée (PP périphérique / PP centrale)	1.21±0.11	1.21±0.11	1.22±0.11

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

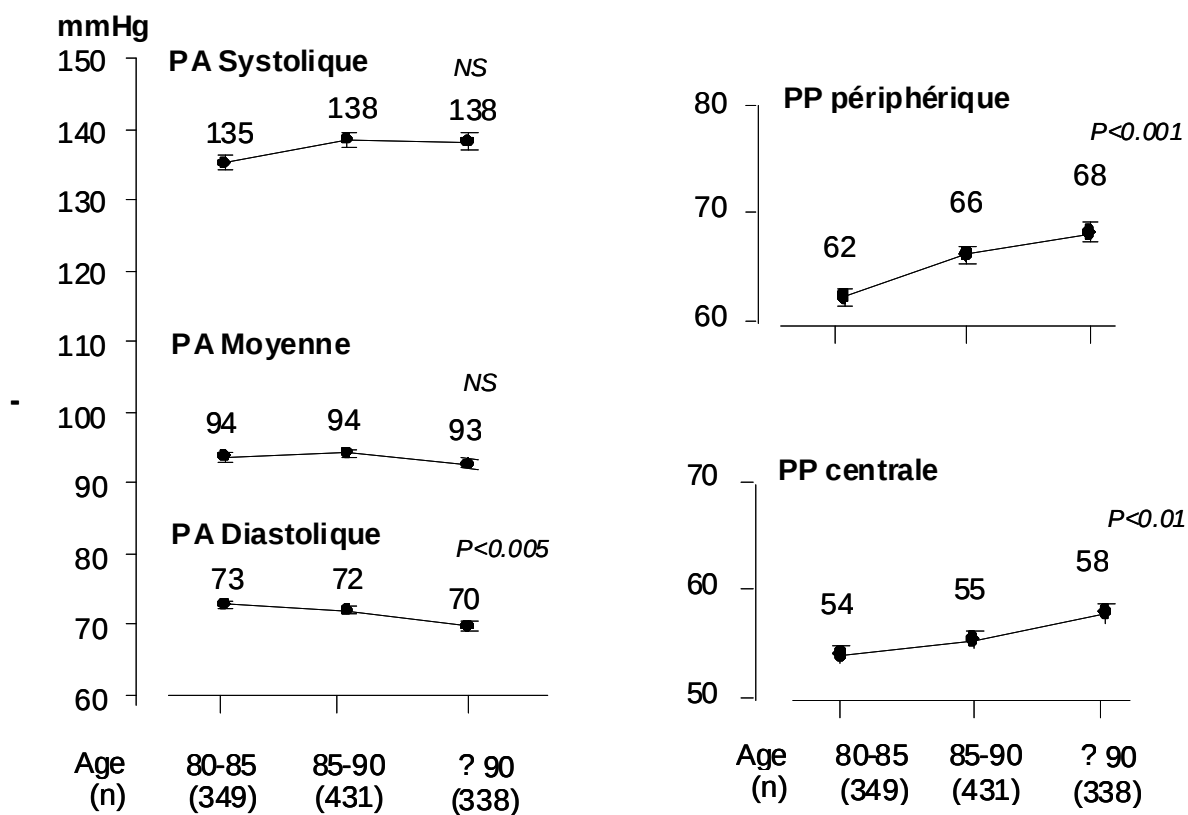
Les hommes de plus de 80 ans ont des valeurs de VOP plus élevées que les femmes du même âge. Il faut toutefois souligner que dans cette étude les femmes présentent, au niveau central et périphérique, des valeurs de pression artérielle systolique et de pression pulsée plus élevées que les hommes.

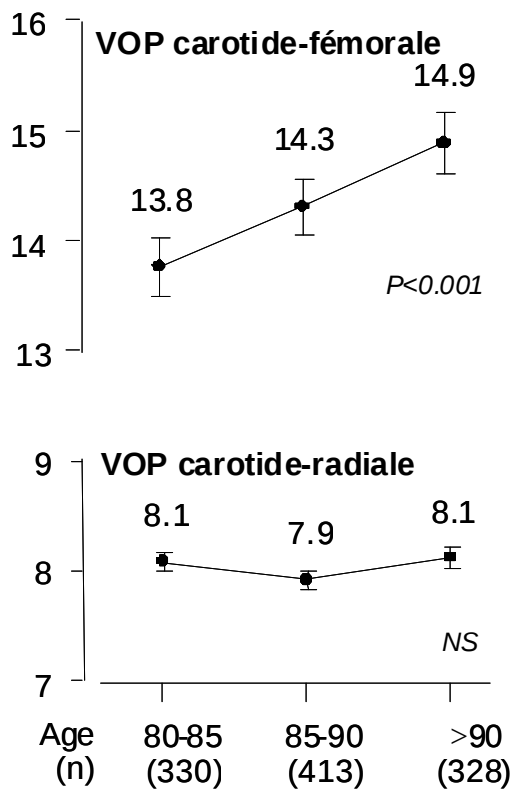
Ces données confirment les précédentes études qui avaient montré une présence majeure d'hypertension systolique isolée chez les femmes âgées⁷¹. Une performance cardiaque réduite chez les hommes peut expliquer les valeurs plus basses de pression artérielle systolique et diastolique face à des valeurs plus élevées de VOP. Ceci étaye donc l'hypothèse que les valeurs plus « basses » de pression artérielle chez les sujets âgés, surtout chez les hommes, est le résultat d'une pompe cardiaque insuffisante ou de la présence des co-morbidités.

Principaux paramètres cliniques et anthropologiques par tranche d'âge.

	80-85	85-90	≥90	Trend ANOVA
N	357	431	344	
Femmes	74%	81%	76%	
Age (ans)	83±2	87±1	94±3	<0.0001
Poids (Kg)	67±15	64±12	60±12	<0.0001
Taille (cm)	159±10	157±8	156±9	0.003
IMC (kg/m²)	27±5	26±5	25±4	<0.0001
MMSE (/30)	24±5	23±5	23±5	0.002
ADL (/6)	4.9±1.1	5.0±1.0	5.0±1.0	ns
Index de Charlson	6.0±2.1	5.6±1.8	6.6±1.7	<0.0001
Tabac	29%	201%	16%	<0.0001

On a observé une augmentation significative de la pression pulsée avec l'âge ($p < 0.001$), due à une réduction de la pression artérielle diastolique ($p < 0.001$) sans aucune augmentation de la pression artérielle systolique.





La VOP aortique, et non la VOP périphérique, augmente de façon significative avec l'âge ($p < 0.005$).

La rigidité aortique (VOP carotide-fémorale) était beaucoup plus élevée par rapport à la rigidité périphérique (VOP carotide-radiale).

Les valeurs de la VOP carotide-radiale chez les sujets âgés sont très proches des valeurs de la VOP carotide-radiale chez les enfants et les jeunes adultes^{14,72}.

Par contre les valeurs de la VOP carotide-fémorale chez les sujets âgés sont en moyenne trois fois plus élevées par rapport aux valeurs enregistrées chez les sujets en âge scolaire.

La VOP augmente très vite après 80 ans, et cette étude confirme l'hypothèse que la relation entre l'âge et la VOP n'est pas une relation linéaire, mais exponentielle.

Conclusions

- 1) Il s'agit de la première étude qui évalue les relations entre mesure clinique et ambulatoire de la pression artérielle et de la rigidité artérielle chez des sujets de plus de 80 ans institutionnalisés et fragiles.
- 2) Cette étude a démontré que les personnes âgées vivant en EHPAD ont des caractéristiques hémodynamiques très différentes par rapport aux sujets de la population générale.
- 3) Après 80 ans on observe une augmentation progressive et significative de la pression pulsée, due de façon exclusive à une réduction de la pression artérielle diastolique sans aucune augmentation de la pression artérielle systolique.
- 4) La vitesse de l'onde de pouls aortique augmente de façon exponentielle avec l'âge.
- 5) La vitesse de l'onde de pouls carotide-radiale ne change pas particulièrement avec l'âge, et elle reste pratiquement inchangée pendant toute la durée de la vie.

Etude PARTAGE : Maladie cardiaque et amplification de la pression artérielle chez les sujets très âgés



La vitesse de l'onde de pouls et l'amplification de la pression artérielle sont des prédicteurs indépendants du risque cardiovasculaire, surtout chez les sujets âgés.

Le but de cette étude a été de déterminer l'influence de l'amplification de la pression artérielle et de la vitesse de l'onde de pouls sur la maladie cardiaque chez les sujets très âgés²⁹.

Résultats

Le tableau suivant résume les paramètres cliniques, hémodynamiques et anthropométriques.

Trois groupes ont été constitués :

- le premier groupe (A), comprenant les sujets sans hypertension artérielle ou diabète,
- le deuxième groupe (B), comprenant les sujets hypertendus, mais sans diabète,
- le troisième groupe (C), comprenant les sujets hypertendus et diabétiques.

Les trois dernières colonnes montrent la relation statistique entre les valeurs moyennes des sujets inclus dans la colonne A versus la colonne B, des sujets inclus dans la colonne A versus la colonne C, et des sujets inclus dans la colonne B versus la colonne C.

Seulement 21 sujets étaient diabétiques sans une hypertension artérielle associée (9 avec une maladie cardiaque, et 12 sans) ; ces sujets ont été éliminés de cette analyse statistique.

Au moment de l'analyse statistique, toutes les données ont été ajustées selon l'âge, le sexe, la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne.

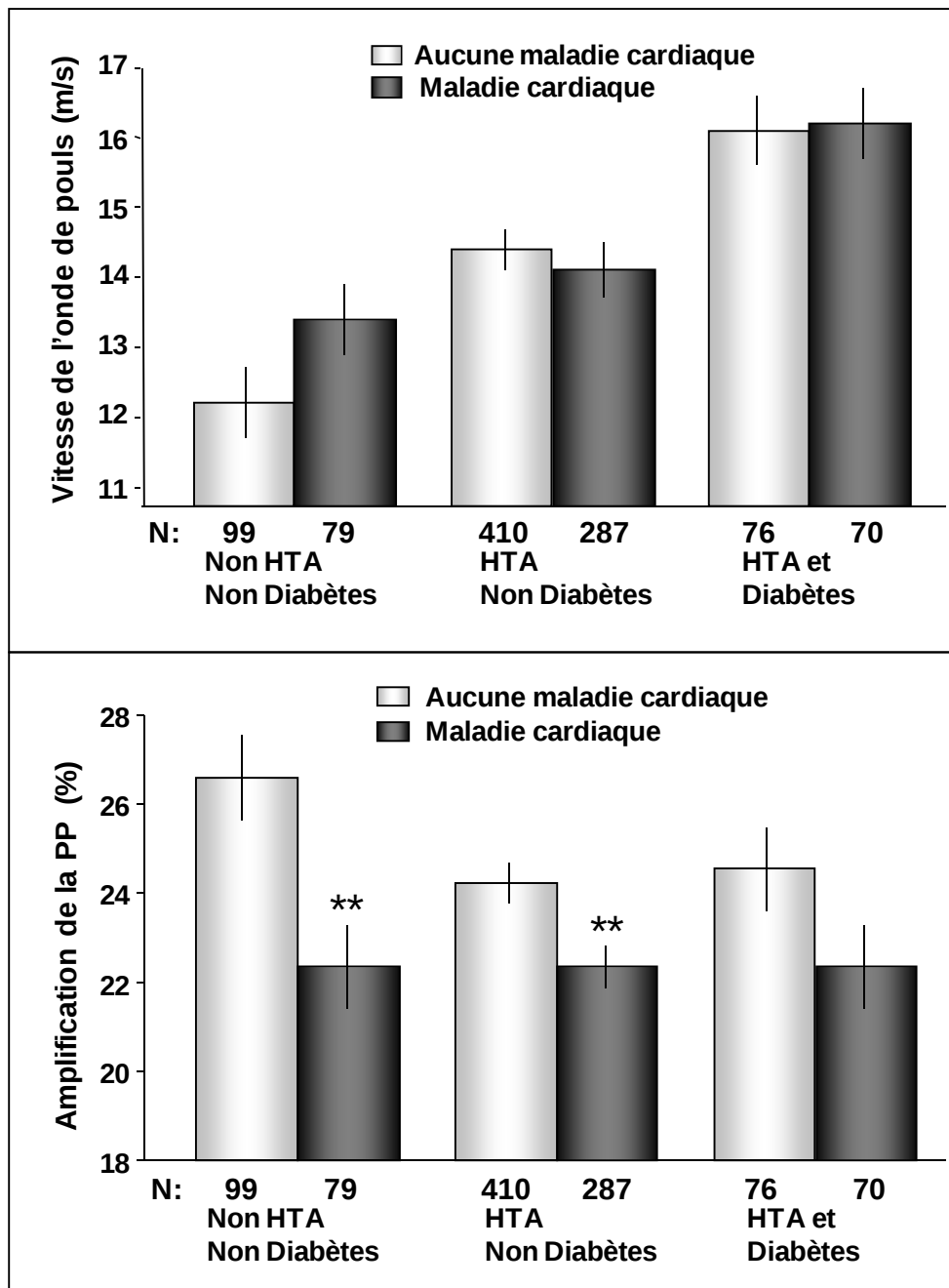
	A			B		
MALADIE CARDIAQUE	NON	OUI		NON	OUI	
HYPERTENSION ART.	NON	NON		OUI	OUI	
DIABETES	NON	NON		NON	NON	
Sujets	99	79		410	287	
Sexe (M/F)	26 / 73	33 / 46		71 / 339	61 / 226	
Age (ans)	86.6 ± 5.0	87.7 ± 4.7		87.9 ± 4.8	88.6 ± 4.8	
Poids (Kg)	57.8 ± 11.5	63.3 ± 12.1	**	63.1 ± 12.3	62.7 ± 13.0	
Taille (cm)	156.5 ± 9.1	157.4 ± 9.3		156.7 ± 8.9	157.7 ± 8.9	
IMC (Kg/m²)	23.7 ± 4.2	25.4 ± 4.4	*	25.7 ± 4.5	25.2 ± 4.5	
MMSE (.../30)	22.1 ± 5.4	24.0 ± 4.4	*	23.3 ± 5.2	24.0 ± 4.8	*
ADL (.../6)	4.8 ± 1.2	5.1 ± 1.1		5.0 ± 1.0	5.0 ± 1.0	
Index de Charlson	5.4 ± 1.5	5.9 ± 1.5	*	5.5 ± 1.6	6.3 ± 1.7	***
Insuffisance cardiaque	0%	34.9%		0%	40.2%	
Cardiopathie ischémique	0%	39.6%		0%	53.0%	
Fibrillation auriculaire	0%	46.9%		0%	41.3%	
Atteinte cérébrovasculaire	8.8%	14.7%		13.6%	20.2%	*
Artériopathie périphérique	2.4%	5.1%		4.7%	7.5%	
Dyslipidémie	12.2%	18.5%		24.2%	28.1%	
Tabac	16.2%	31.0%	**	19.0%	24.0%	
PAD (mmHg)	74.0 ± 9.8	73.3 ± 10.9		71.8 ± 12.4	72.3 ± 12.7	
PAS humérale (mmHg)	135.5 ± 17.2	136.9 ± 17.7		139.9 ± 20.1	139.0 ± 22.0	
PP huméral (mmHg)	61.6 ± 14.7	63.6 ± 16.0		68.1 ± 16.1	66.7 ± 18.4	
PAS centrale (mmHg)	123.0 ± 15.3	125.9 ± 16.6	*	127.2 ± 18.3	127.4 ± 20.1	
PP centrale (mmHg)	49.0 ± 12.6	52.6 ± 15.3		55.4 ± 14.5	55.2 ± 16.6	
Amplification (mmHg)	12.6 ± 4.5	11.0 ± 4.3	*	12.8 ± 5.5	11.5 ± 5.4	**
Amplification de la PP(%)	26.7 ± 9.7	22.4 ± 10.1	**	24.1 ± 10.3	22.4 ± 9.9	**
Index d'augmentation (%)	28.5 ± 14.1	28.2 ± 14.9		26.9 ± 13.7	29.3 ± 13.7	*
VOP (m/s)	12.3 ± 4.0	13.5 ± 4.6		14.4 ± 5.0	14.1 ± 5.1	
Bétabloquants	5.1%	20.0%	*	15.4%	30.2%	***
IC (dihydropyridines)	0.0%	0.6%		21.2%	23.5%	
IEC	3.3%	24.7%	**	26.7%	37.7%	***
ARA-2	1.1%	8.1%		27.1%	21.6%	
Diurétiques	12.5%	48.0%	***	54.0%	70.6%	***
N. total médicaments	5.0 ± 3.3	7.8 ± 3.3	***	6.4 ± 3.4	7.8 ± 3.1	***

BMI : body mass index ; MMSE : mini mental status examination ; ADL : activity of daily living ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique ; PP : pression pulsée ; VOP : vitesse de l'onde de poul ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IC : Inhibiteurs calciques dihydropyridines ; ARA-2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

C					
MALADIE CARDIAQUE	NON	OUI	Niveau de probabilité (P)		
HYPERTENSION ART.	OUI	OUI			
DIABETES	OUI	OUI			
			A vs. B	A vs. C	B vs. C
Sujets	76	70			
Sexe (M/F)	14 / 62	16 / 54			
Age (ans)	86.4 ± 4.5	87.9 ± 4.3			
Poids (Kg)	66.7 ± 13.0	68.2 ± 11.5	0.01	0.0001	0.0001
Taille (cm)	156.8 ± 7.5	159.4 ± 10.1 *	n.s.	n.s.	n.s.
IMC (Kg/m ²)	27.3 ± 5.0	26.8 ± 4.0	0.05	0.0001	0.0001
MMSE (.../30)	22.6 ± 4.8	23.4 ± 5.4	n.s.	n.s.	n.s.
ADL (.../6)	4.9 ± 1.1	4.9 ± 1.1	n.s.	n.s.	n.s.
Index de Charlson	6.6 ± 2.1	7.6 ± 2.5 ***	n.s.	0.0001	0.0001
Insuffisance cardiaque	0%	43.5%	n.s.	n.s.	n.s.
Cardiopathie ischémique	0%	56.5%	n.s.	0.01	n.s.
Fibrillation auriculaire	0%	41.4%	n.s.	n.s.	n.s.
Atteinte cérébrovasculaire	14.8%	13.4%	n.s.	n.s.	n.s.
Artériopathie périphérique	10.5%	15.7%	n.s.	0.001	0.005
Dyslipidémie	35.8%	30.1%	0.005	0.0001	0.05
Tabac	23.8%	17.4%	n.s.	n.s.	n.s.
PAD (mmHg)	70.4 ± 11.0	72.0 ± 14.3	0.0001	0.0001	n.s.
PAS humérale (mmHg)	142.7 ± 22.1	139.5 ± 26.0	0.0001	0.0001	n.s.
PP humérale (mmHg)	72.3 ± 17.1	67.5 ± 18.0	0.0001	0.0001	n.s.
PAS centrale (mmHg)	129.0 ± 19.7	127.4 ± 23.0	0.0001	0.0001	n.s.
PP centrale (mmHg)	58.6 ± 14.8	55.4 ± 15.0	0.0001	0.0001	n.s.
Amplification (mmHg)	13.7 ± 5.8	12.1 ± 7.0 *	n.s.	n.s.	n.s.
Amplification de la PP(%)	24.4 ± 10.8	22.4 ± 11.0	0.05	n.s.	n.s.
Index d'augmentation (%)	26.2 ± 13.7	25.7 ± 13.0	n.s.	n.s.	n.s.
VOP (m/s)	16.1 ± 5.1	16.2 ± 6.0	0.001	0.0001	0.0001
Bétabloquants	16.0%	30.2% *	0.005	0.05	n.s.
IC (dihydropyridines)	38.8%	29.8%	0.0001	0.0001	0.001
IEC	35.4%	55.1% *	0.0001	0.0001	0.001
ARA-2	22.1%	23.3%	0.0001	0.0001	n.s.
Diurétiques	52.9%	80.4% ***	0.0001	0.0001	n.s.
N. totale médicaments	7.1 ± 3.2	9.3 ± 3.2 **	0.001	0.0001	0.0001

BMI : body mass index ; MMSE : mini mental status examination ; ADL : activity of daily living ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique ; PP : pression pulsée ; VOP : vitesse de l'onde de pouls ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IC : Inhibiteurs calciques dihydropyridines ; ARA-2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

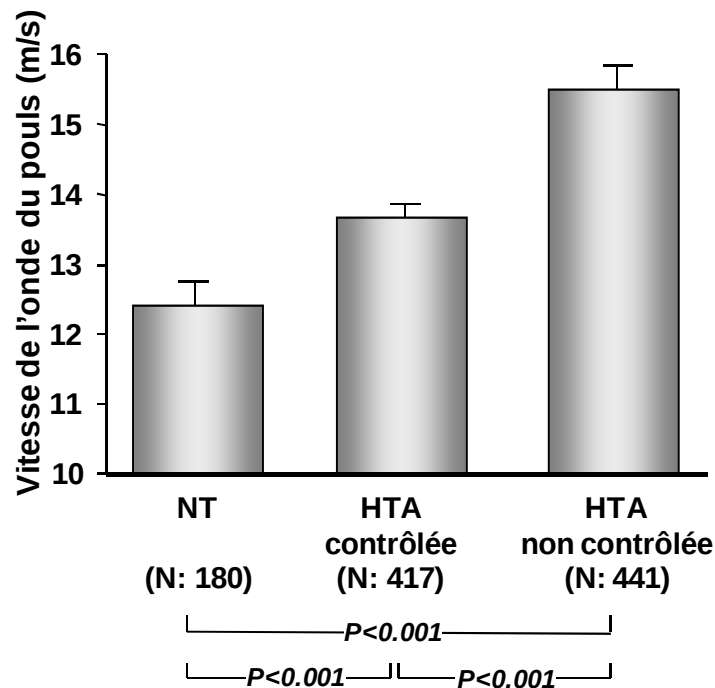
La figure ci-dessous montre la relation entre la vitesse de l'onde de pouls, l'amplification de la pression artérielle et la présence de maladie cardiaque.



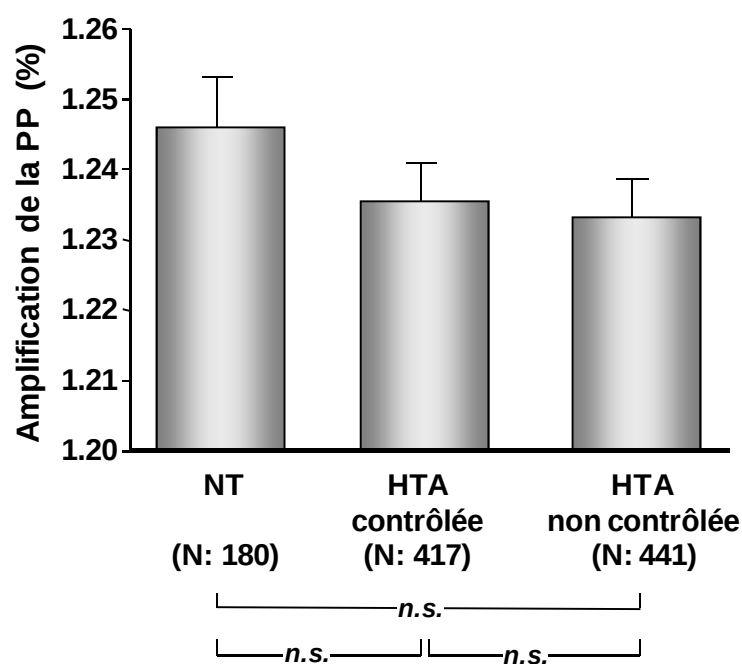
HTA : Hypertension artérielle ; PP : Pression pulsée. ** p<0.005.

La vitesse de l'onde de pouls est plus élevée en présence d'hypertension artérielle (14.4 ± 5.0 m/s vs. 12.3 ± 4.0 m/s, $p<0.001$) ou d'hypertension associée au diabète (16.1 ± 5.1 m/s, $p<0.001$), toutefois elle ne change pas de façon significative dans les groupes des sujets avec ou sans maladie cardiaque. Par contre l'amplification de la pression artérielle est réduite chez les sujets avec maladie cardiaque, aussi bien sans hypertension artérielle (22.4 ± 10.1 % vs. 26.7 ± 9.7 %, $p<0.01$), qu'avec hypertension artérielle (22.4 ± 9.9 % vs. 24.1 ± 10.3 %, $p<0.01$).

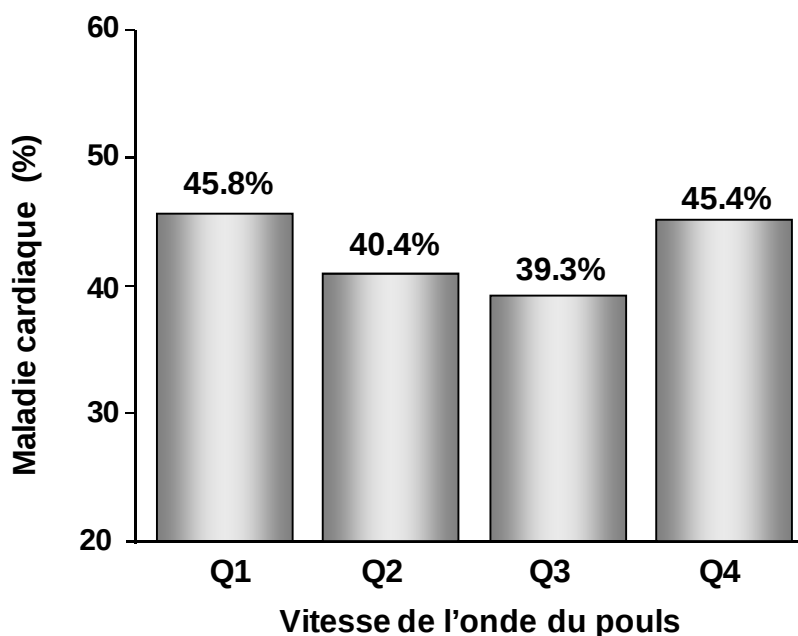
L'effet d'un contrôle efficace des valeurs de la pression pulsée ont également été étudiés. Chez les sujets avec un mauvais contrôle de la pression artérielle les valeurs de la VOP sont plus élevées que chez les sujets avec un correct contrôle tensionnel (15.5 ± 5.4 m/s vs. 13.8 ± 4.8 m/s, $p < 0.001$), ou chez les normotendus (12.3 ± 4.3 m/s, $p < 0.001$).



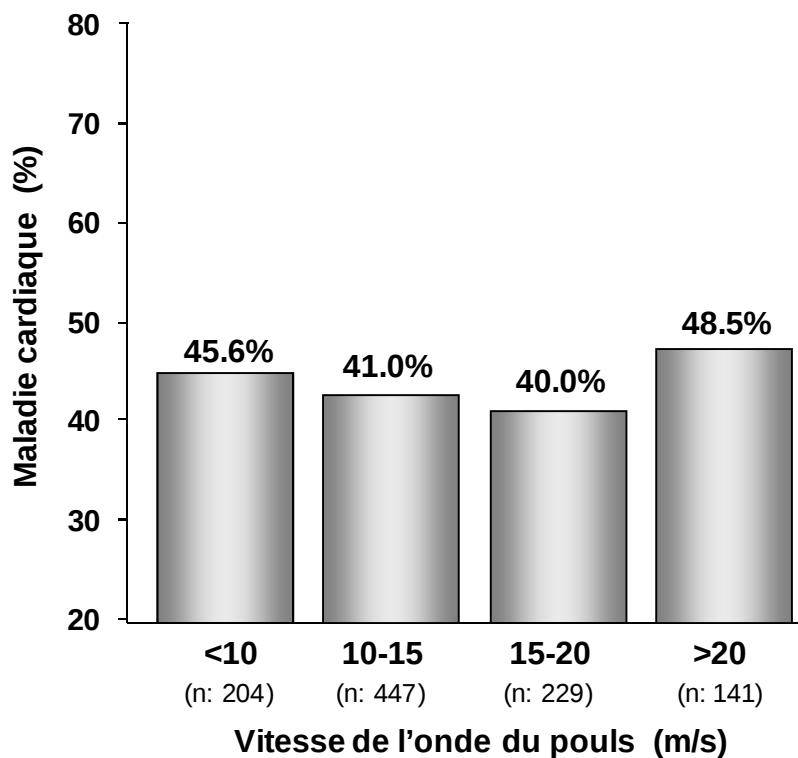
Par contre l'amplification de la pression pulsée ne change pas de façon significative dans les trois groupes suivants : normotendus (24.5 ± 10.0 %), hypertendus bien contrôlés (23.4 ± 10.2 %) et hypertendus qui ne sont pas bien contrôlés (23.2 ± 10.4 %).



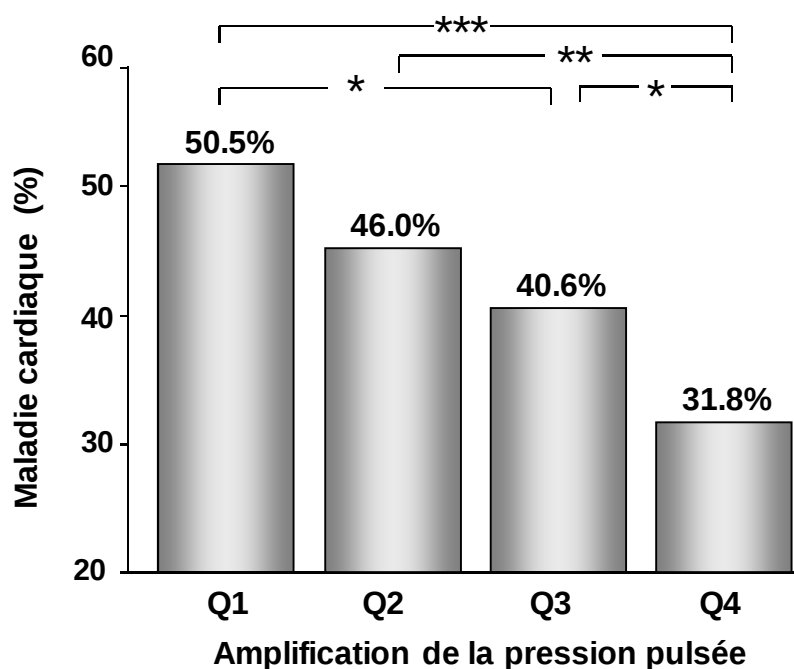
Tous les sujets ont été divisés en quartiles, par rapport à la vitesse de l'onde de pouls et à l'amplification de la pression pulsée. Chaque groupe était composé de 260-261 sujets.



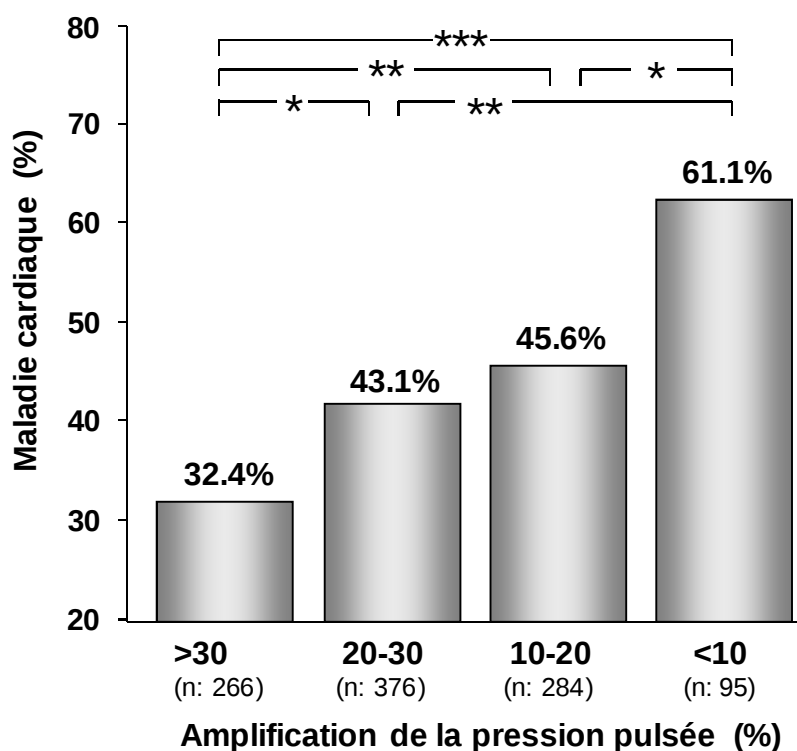
En ce qui concerne la vitesse de l'onde de pouls, aucune corrélation n'a été trouvée entre la prévalence de la maladie cardiaque et les classes de valeurs de VOP. La même analyse a été faite en divisant les sujets en classes bien définies par rapport aux valeurs de VOP.



La même analyse a été faite pour l'amplification de la pression artérielle. La prévalence de maladie cardiaque augmente de façon significative en fonction des valeurs réduites d'amplification de la pression artérielle.



* <0.05 ** <0.01 *** <0.001



* <0.01 ** <0.005 *** <0.001

Conclusions

- 1) La vitesse de l'onde de pouls et l'amplification de la pression pulsée sont deux méthodes complémentaires pour l'étude du risque cardiovasculaire.
- 2) La vitesse de l'onde de pouls est étroitement liée aux facteurs majeurs de risque cardiovasculaires (en particulier l'hypertension artérielle et le diabète). Des valeurs élevées de vitesse de l'onde de pouls peuvent être considérées comme l'expression de rigidité artérielle et reflètent l'âge vasculaire.
- 3) Chez les sujets âgés l'amplification de la pression pulsée est très étroitement corrélée à la présence de maladie cardiaque, et des valeurs basses d'amplification peuvent être considérées comme l'expression de dommages du cœur.

IV : ETUDE CARDIO-GOOSE : INFLUENCE DE LA STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE ET DU SYNDROME METABOLIQUE SUR L'ARTERIOSCLEROSE ET L'ATHEROSCLEROSE

Le but de l'étude Cardio-GOOSE (Gambettola ObservatOry liver Steatosis Estimation) est d'évaluer la relation entre le syndrome métabolique, la stéatose hépatique non alcoolique, les altérations vasculaires précliniques et la rigidité vasculaire³⁰.

La stéatose hépatique non alcoolique est une pathologie très fréquente dans les pays occidentaux et la plus fréquente maladie hépatique chronique. Une prévalence de stéatose hépatique non alcoolique est estimée entre 14% et 40%, toutefois sa prévalence chez la population obèse est estimée entre 50% et 90%^{73,74}.

Entre 50% et 80% des cas la stéatose hépatique non alcoolique est associée au syndrome métabolique^{75,76}, donc plusieurs auteurs considèrent aujourd'hui la stéatose hépatique non alcoolique comme une manifestation hépatique du syndrome métabolique^{77,78}.

La stéatose hépatique non alcoolique partage avec le syndrome métabolique les mêmes éléments étiologiques, comme l'obésité, le diabète et la dyslipidémie, qui sont aussi les facteurs majeurs de risque cardiovasculaire. En effet, la stéatose hépatique non alcoolique est associée à une mortalité cardiovasculaire plus élevée par rapport à la population générale^{74,77,79-82}, et des études épidémiologiques ont démontré que cette prévalence est indépendante de la présence des facteurs classiques de risque cardiovasculaire^{77,83,84}.

Méthodes

426 sujets entre 30 et 70 ans ont été tirés au sort sur les listes électorales de la ville de Gambettola, pour participer à l'étude GOOSE. Gambettola est une petite ville de 10000 habitants au nord de l'Italie.

82.9% des sujets appelés, c'est-à-dire 353 sujets, ont répondu à l'appel de l'étude GOOSE.

Cependant, pour l'étude Cardio-GOOSE seulement les sujets qui déclaraient une consommation d'alcool inférieure à 20 g par jour ont été sélectionnés.

Ainsi, à la fin, 220 sujets ont participé à l'étude Cardio-GOOSE:

- 97 hommes, âge moyen : 48.5 ± 9.6 ,
- 123 femmes, âge moyen : 49.9 ± 10.1 .

Diagnostic du syndrome métabolique

Le diagnostic de syndrome métabolique a été formulé en accord avec les critères du "Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity"⁸⁵. Selon ces critères, pour formuler le diagnostic de syndrome métabolique il est nécessaire la présence d'au moins trois des facteurs suivants :

1. Triglycérides ≥ 150 mg/dl;
2. HDL cholestérol < 40 mg/dl pour les hommes et < 50 mg/dl pour les femmes;
3. HTA connue ou PA ≥ 130 / ≥ 85 mmHg;
4. Diabète connu ou glycémie ≥ 110 mg/dl;
5. Tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes.

Diagnostic de stéatose hépatique

Le diagnostic de stéatose hépatique était basé sur quatre critères classiques⁸⁶ :

1. différence de contraste échographique entre le foie et le cortex du rein ;
2. écho-luminescence du foie ;
3. atténuation profonde (atténuation de l'écho pénétration dans la partie profonde du foie ;
4. définition réduite des frontières des vaisseaux intrahépatiques.

Mesure de la vitesse de l'onde de pouls

Les propriétés mécaniques de l'aorte et des artères des membres supérieurs ont été évaluées par la détermination de la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale et carotide-radiale. La vitesse de l'onde de pouls (VOP) a été mesurée avec l'appareil PulsePen[®].

Acquisition de la pression artérielle centrale

La courbe de la pression artérielle centrale a été mesurée avec le tonomètre PulsePen[®]. L'amplification de la pression artérielle était définie par le rapport entre la pression pulsée périphérique et la pression pulsée centrale.

Épaisseur Intima-Media

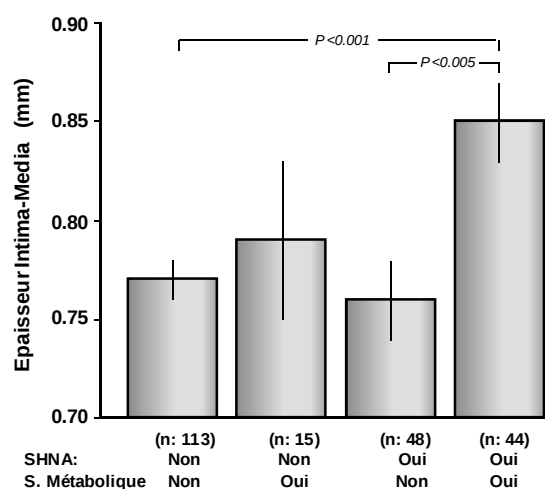
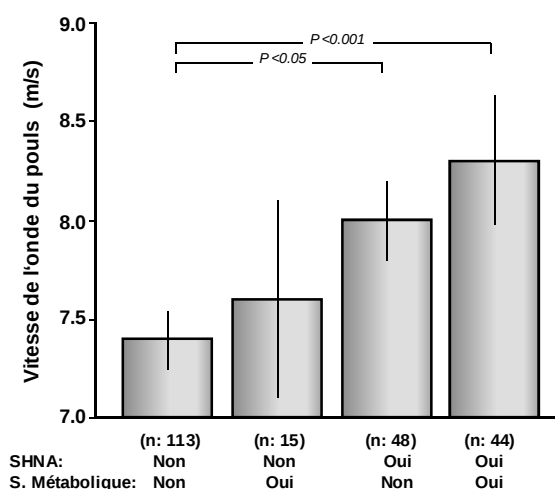
L'épaisseur intima-media a été mesurée avec un échographe B-mode à résolution élevée Philips iU22 (Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA), équipé avec une sonde linéaire à 9-3 MHz.

Une épaisseur locale > 1.3 mm définit la présence d'une plaque carotidienne.

Résultats

Le tableau suivant montre les principales caractéristiques cliniques des participants de l'étude.

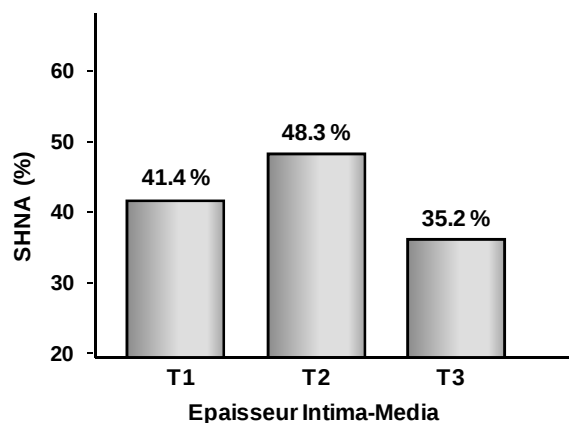
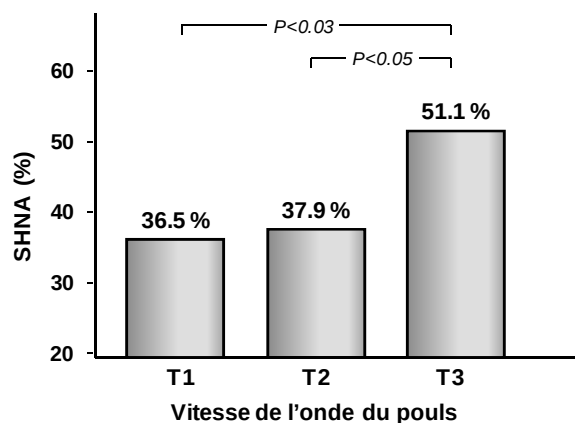
	Contrôles	SHNA	P
Sujets	128	92	
Sexe (hommes/femmes)	47 / 81	50 / 42	
Age (ans)	49.3 ± 9.4	50.7 ± 10.4	n.s.
Poids (Kg)	66.4 ± 11.6	84.5 ± 15.2	<0.001
Taille (cm)	167.1 ± 9.1	169.0 ± 9.5	n.s.
IMC (Kg/m ²)	23.7 ± 3.3	29.5 ± 4.8	<0.001
surpoids (IMC 25-30)	34/128 (26.6%)	41/92 (44.6%)	<0.001
obésité (IMC >30)	6/128 (4.7%)	40/98 (43.5%)	<0.001
Tour de taille (cm)	83.3 ± 11.5	100.3 ± 13.8	<0.001
Tour de hanche (cm)	96.4 ± 8.8	107.6 ± 9.4	<0.001
Tour de taille/hanche	0.86 ± 0.09	0.93 ± 0.11	<0.001
Tabac	30.5 %	30.4 %	n.s.
Hypertension artérielle	18.0 %	42.4 %	<0.001
Diabète	1.6 %	14.1 %	<0.001
S. Métabolique (NCEP-ATPIII)	10/128 (7.8%)	40/92 (43.5%)	<0.001
S. Métabolique (IDF)	15/128 (11.7%)	42/92 (45.7%)	<0.001
S. Métabolique (2009-JIS)	15/128 (11.7%)	44/92 (47.8%)	<0.001
Ac. Urique (mg/dl)	3.9 ± 1.4	5.0 ± 1.4	<0.001
AST (U/L)	18.6 ± 7.9	19.8 ± 6.6	n.s.
ALT (U/L)	18.0 ± 12.3	26.3 ± 19.0	<0.001
AST/ALT	1.15 ± 0.33	0.93 ± 0.34	<0.001
γ-Glutamyl transférase (U/L)	26.2 ± 37.3	36.8 ± 30.7	<0.05
Phosphatase alcaline (mg/dl)	61.5 ± 18.5	70.5 ± 19.2	<0.001
Cholestérol totale (mg/dl)	202.0 ± 33.0	211.5 ± 41.7	n.s.
Cholestérol HDL (mg/dl)	53.8 ± 14.3	45.4 ± 10.5	<0.001
Cholestérol LDL (mg/dl)	133.0 ± 27.5	141.8 ± 39.8	n.s.
Triglycérides (mg/dl)	76.1 ± 35.6	121.8 ± 79.3	<0.001
Glucose (mg/dl)	86.8 ± 11.5	94.1 ± 18.6	<0.001
Pression Artérielle Systolique (mmHg)	122.8 ± 17.4	132.1 ± 17.0	<0.001
Pression Artérielle Diastolique (mmHg)	73.0 ± 10.1	78.5 ± 9.2	<0.001
Pression Artérielle Moyenne (mmHg)	89.6 ± 11.8	96.3 ± 11.0	<0.001
Pression Pulsée Humérale (mmHg)	49.8 ± 11.4	53.6 ± 12.2	<0.05
Pression Pulsée Aortique (mmHg)	37.4 ± 9.2	40.3 ± 10.7	<0.05
Amplification de la Pression Pulsée (%)	34.2 ± 8.2	34.8 ± 10.4	n.s.
Index d'Augmentation (%)	13.0 ± 16.3	16.6 ± 15.0	n.s.
Fréquence cardiaque (bpm)	72.5 ± 12.7	72.4 ± 12.1	n.s.
VOP carotide-fémorale (m/s)	7.30 ± 1.57	8.30 ± 1.94	<0.001
VOP carotide-radiale (m/s)	8.52 ± 1.50	8.91 ± 1.75	n.s.
Epaisseur Intima-Media (mm)	0.76 ± 0.15	0.82 ± 0.16	<0.01
Plaques carotide	33.6 %	29.3 %	n.s.
Traitement			
Diurétiques	3.8 %	14.0 %	<0.01
Bétabloquants	4.6 %	6.6 %	n.s.
Inhibiteur calciques (dihydropiridines)	3.1 %	7.5 %	n.s.
Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion	5.4 %	6.5 %	n.s.
Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine	3.1 %	8.6 %	n.s.
ASA	1.5 %	3.2 %	n.s.
Statines	4.6 %	5.4 %	n.s.



SHNA : stéatose hépatique non alcoolique, Données ajustées par âge, sexe, fréquence cardiaque.

La vitesse de l'onde de pouls augmente de façon très significative ($p < 0.001$) chez les sujets avec le syndrome métabolique associé à la stéatose hépatique non alcoolique par rapport aux sujets contrôle (8.29 ± 2.20 versus 7.40 ± 1.47 m/s).

La vitesse de l'onde de pouls est aussi plus élevée chez les sujets avec une stéatose hépatique isolée, sans syndrome métabolique associé (7.98 ± 1.51 m/s, $p < 0.05$).



SHNA : stéatose hépatique non alcoolique, Données ajustées par âge, sexe, fréquence cardiaque, IMC, HDL cholestérol, pression artérielle systolique périphérique.

Tous les sujets ont été divisés en tertiles, par rapport à la vitesse de l'onde de pouls et à l'épaisseur intima-media. Chaque groupe était composé de 73-74 sujets.

Toutes les données étaient ajustées par âge, sexe, fréquence cardiaque, et facteurs de risque cardiovasculaire majeurs.

En ce qui concerne la vitesse de l'onde de pouls, la prévalence de stéatose hépatique est plus élevée chez les sujets du 3^{ème} tertile (T3) par rapport au 1^{er} (T1) ($p = 0.03$) et au 2^{ème} tertile (T2) ($p = 0.05$). Par contre aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la présence de stéatose hépatique et l'épaisseur intima-media.

MODÈLE A

Variable dépendante: VOP

$R^2 = 0.30$ $P < 0.001$

Variable	Coefficient Standard	R ² variation (%)	R ² Autres X's	T-Value	P
Age	0.47	19.4	0.12	7.76	<0.0001
S. Métabolique	0.17	2.4	0.12	2.75	0.007
Sexe		1.1	0.12	1.85	0.07

Variable dépendante: EIM

$R^2 = 0.35$ $P < 0.001$

Variable	Coefficient Standard	R ² variation (%)	R ² Autres X's	T-Value	P
Age	0.51	22.0	0.14	8.49	<0.0001
S. Métabolique	0.16	2.3	0.14	2.76	0.007
Sexe	-0.13	1.8	0.02	-2,4424	0.02

MODEL B

Variable dépendante: VOP

$R^2 = 0.32$ $P < 0.001$

Variable	Coefficient Standard	R ² variation (%)	R ² Autres X's	T-Value	P
Age	0.50	24.8	0.01	8.92	<0.0001
SHNA	0.22	4.6	0.01	3.86	0.0002
Sexe		0.7	0.04	1.55	0.2
S. Métabolique		0.6	0.25	1.41	0.2

Variable dépendante: EIM

$R^2 = 0.35$ $P < 0.001$

Variable	Coefficient Standard	R ² variation (%)	R ² Autres X's	T-Value	P
Age	0.50	22.0	0.14	8.49	<0.0001
S. Métabolique	0.16	2.3	0.14	2.76	0.007
Sexe	-0.14	1.8	0.02	-2.44	0.02
SHNA		0.3	0.17	0.97	0.4

VOP : vitesse de l'onde de pouls ; EIM : épaisseur intima-media ; SHNA : stéatose hépatique non alcoolique ; S. Métabolique : syndrome métabolique ; P : probabilité

L'analyse par régression multiple a montré que les facteurs principaux qui déterminent la vitesse de l'onde de pouls et l'épaisseur intima-media sont l'âge et la présence de syndrome métabolique.

Mais, quand on ajuste la stéatose hépatique comme variable indépendante, en ce qui concerne la VOP, le rôle de la stéatose est plus significatif que le rôle du syndrome métabolique en lui-même ; mais son rôle n'est pas significatif en ce qui concerne l'épaisseur intima-media.

Conclusions

- 1) L'étude Cardio-GOOSE a démontré une excellente corrélation entre vitesse de l'onde de pouls aortique et épaisseur intima-media de la carotide. Cette corrélation est liée premièrement à la présence d'un syndrome métabolique et des facteurs qui le déterminent.
- 2) Une corrélation significative a été trouvée entre la présence de stéatose hépatique non alcoolique et les valeurs de vitesse de l'onde de pouls. Dans ce contexte, le rôle de la stéatose hépatique est un rôle indépendant, et lié seulement en partie à la présence des facteurs déterminant le syndrome métabolique.
- 3) Ces résultats semblent souligner le rôle spécifique de la stéatose hépatique pour la détermination de la rigidité vasculaire.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Tous les travaux présentés dans cette thèse de doctorat ont contribué à consolider les connaissances sur l'importance des propriétés mécaniques des gros troncs artériels et à développer de nouvelles approches méthodologiques sur l'évaluation du vieillissement vasculaire.

Pour la première fois les valeurs de référence et les valeurs de normalité de la vitesse de l'onde de pouls ont été établis de façon précise sur la population en âge scolaire (entre 6 et 20 ans)²⁷. La création des tables de valeurs de référence en percentiles, en fonction de l'âge et de la taille, permettra une approche précoce à l'étude des propriétés viscoélastiques de l'aorte.

Un grand effort à été fait pendant ces dernières années pour définir les valeurs de référence aussi chez les adultes. Une première analyse des valeurs de vitesse de l'onde de pouls chez une population adulte a été publiée en 2008 sur J Hypertension par notre groupe de recherche⁸⁷ (lire le texte dans les « Annexes »).

Dans cette étude on a analysé les valeurs de VOP carotide-fémorale chez 455 sujets âgés entre 60 et 75 ans. 249 de ces sujets étaient hypertendus ou diabétiques, les 206 sujets restants ont été utilisés comme groupe de contrôle, pour définir les valeurs de référence. Chez tous les sujets la VOP était déterminée avec le tonomètre PulsePen®.

Les valeurs de la médiane étaient plus élevées chez les sujets hypertendus et/ou diabétiques (9.8 m/s versus 8.1 m/s). Aucune différence entre les sexes n'a été trouvée dans le groupe de contrôle.

Sexe	N	Médiane (95% CI)	95 ^{ème} percentile
Sujets contrôle	206	8.1 (7.8-8.5)	12.9
Hommes	95	8.1 (7.7-9.0)	12.9
Femmes	111	8.1 (7.6-8.7)	12.9
Hypertendus et/ou diabétiques	249	9.8 (9.6-10.2)	15.0
Hommes	150	10.2 (9.7-10.6)	15.4
Femmes	99	9.3 (9.0-9.9)	15.0

Les sujets de contrôle ont été divisés en 3 groupes par tranche d'âge : les valeurs de la médiane était comprise entre 8 et 9 m/s, sans aucune différence significative dans la distribution des percentiles entre les trois groupes.

Sujets contrôle				
Age	n	Médiane (95% CI)	75 ^{ème} percentile	95 ^{ème} Percentile
60-64 ans	93	8.0 (7.6-8.5)	9.6	13.0
65-69 ans	71	8.0 (7.5-9.0)	9.5	12.5
70-74 ans	42	9.0 (7.9-9.5)	10.1	13.2

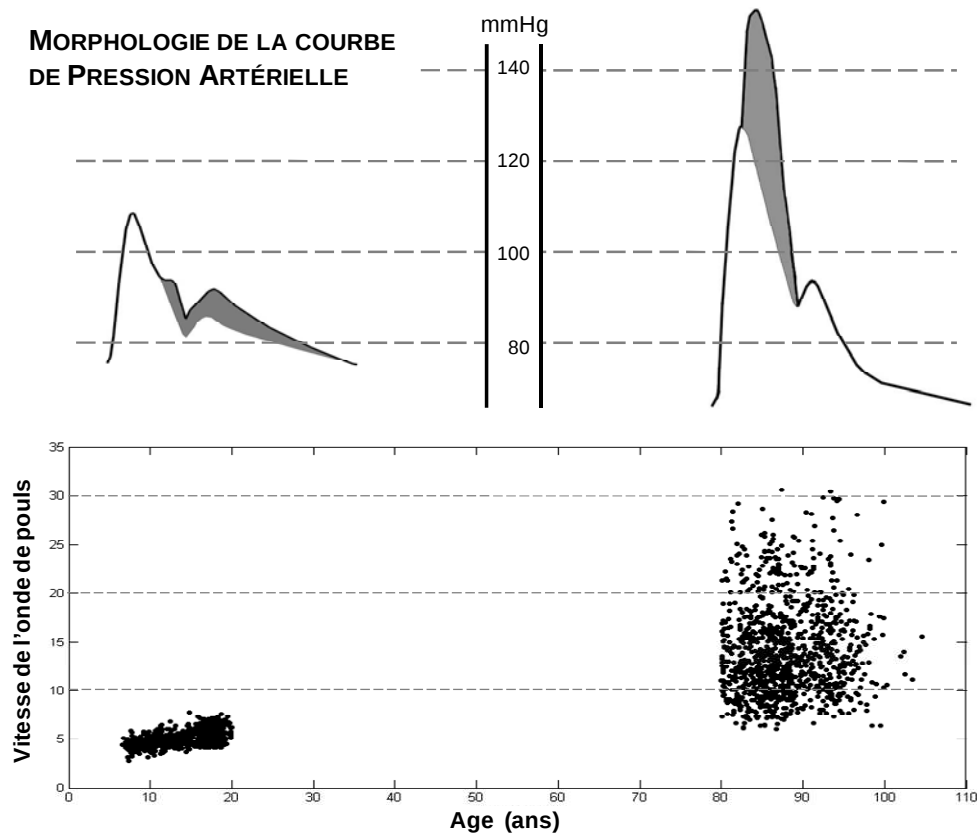
Cette étude conclut que, chez les sujets âgés entre 60 et 75 ans :

- des valeurs de VOP ≤ 10 m/s peuvent être considérées comme des valeurs normales,
- des valeurs de VOP comprises entre 10 et 13 m/s peuvent être considérées comme des valeurs limites ou « borderline »,
- des valeurs de VOP ≥ 13 m/s doivent être considérées franchement élevés.

Donc, si l'on considère les données résultant de l'étude PARTAGE²⁸, où la valeur moyenne de la VOP chez les sujets de plus de 80 ans est toujours supérieure à 13 m/s :

- valeur moyenne entre 80 et 85 ans : 13.8 m/s,
- valeur moyenne entre 85 et 90 ans : 14.3 m/s,
- valeur moyenne des sujets de plus de 90 ans : 14.9 m/s,

on arrive à la conclusion qu'après 80 ans les valeurs de VOP augmentent très vite, et que la corrélation entre l'âge et la VOP n'est pas une corrélation linéaire, mais une corrélation de type exponentielle.



Le vieillissement et par conséquent les changements des propriétés viscoélastiques de la paroi artérielle avec l'âge ont des évidentes répercussions sur la morphologie de la courbe de la pression artérielle aortique et aussi sur les valeurs de la pression artérielle : la fonction tampon de l'aorte sur l'éjection systolique est réduite, les ondes réfléchies retournent plus rapidement au centre et se superposent précocement aux ondes directes: la conséquence est l'augmentation de la pression artérielle systolique et la réduction de la pression artérielle diastolique.

Un autre facteur très intéressant est l'extrême variabilité des valeurs de VOP chez les sujets âgés, surtout si l'on compare ces valeurs avec les valeurs très homogènes des sujets jeunes.

Le suivi de l'étude PARTAGE pourra nous aider à comprendre quelle est la portée de ces valeurs de VOP, et surtout à comprendre s'il y a une relation entre la rigidité vasculaire et la mortalité générale et cardiovasculaire, la morbidité et le déclin cognitif des sujets âgés.

Le tonomètre PulsePen® a été utilisé dans toutes ces études non seulement pour déterminer les valeurs de référence de la vitesse de l'onde de pouls, mais aussi pour mieux valider la méthode et rendre plus solides et fiables les résultats obtenus.

La comparaison entre les différentes méthodes et appareils de mesure peut être un système très efficace pour vérifier la fiabilité des données acquises avec le PulsePen®. L'étude ici présentée, comparant les trois appareils utilisés aujourd'hui dans les études cliniques, a bien confirmé la fiabilité du PulsePen® et du Complior®, mais elle a aussi souligné l'importance de définir un algorithme de conversion pour rendre uniformes les données acquises avec les différents appareils²⁵.

Dans une autre étude⁸⁸ (voir les « Annexes »), nous avons effectué l'évaluation de la vitesse de l'onde de pouls aortique par la méthode usuelle avec des capteurs externes au niveau de la carotide et de la fémorale (avec le PulsePen® et le Complior II®), comparée à la mesure de la VOP aortique (ainsi que l'évaluation de la compliance, la distensibilité aortiques) par IRM chez des patients présentant une obésité abdominale isolée.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire par contraste de phase) est une nouvelle méthode qui permet de mesurer la VOP. L'IRM est une méthode fiable, grâce à laquelle on peut mesurer la distance intra-aortique, mais également mesurer, à l'aide de logiciels spécifiques, la vitesse du flux intra-aortique (grâce aux acquisitions en séquence ciné écho de gradient), les surfaces aortiques en systole et télédiastole conduisant au calcul de la distensibilité, compliance, index de rigidité, module élastique aortiques (ceci grâce aux acquisition en imagerie morphologique). Pour cette étude on a choisi des sujets en condition limite, en effet, chez les sujets obèses la mesure de la rigidité artérielle locale ou régionale est plus difficile et souvent irréalisable.

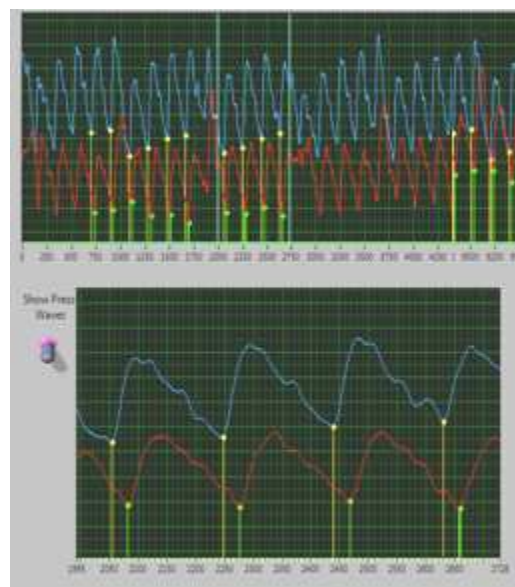
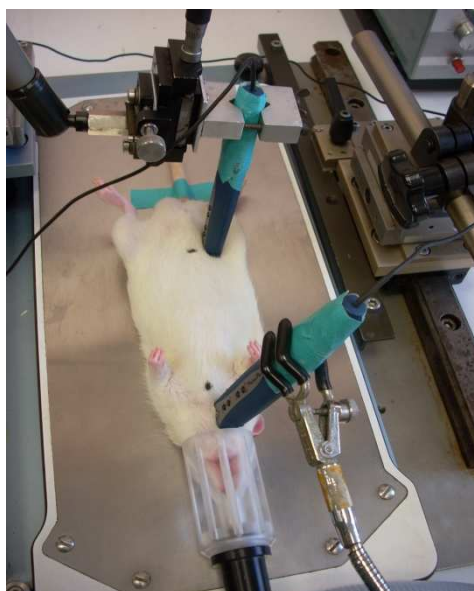
Dans cette étude, nous avons retrouvé une bonne corrélation non seulement entre les deux VOP mesurées par capteurs externes (Complior II® et PulsePen®), mais aussi avec les mesures réalisées par IRM et ce sur les différents segments étudiés (aorte ascendante et arche et aorte thoracique descendante ainsi que aorte totale) et chez des patients obèses⁸⁸.

Les facteurs bien connus qui contribuent à déterminer la vitesse de l'onde de pouls, donc qui changent les propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels sont le vieillissement et la pression artérielle. Cependant, d'autres facteurs peuvent être aussi très importants, comme le stress oxydatif, les éléments inflammatoires et les phénomènes secondaires de calcification de la paroi. Pour la première fois, ces études ont relevé l'importance des altérations hépatiques secondaires à la stéatose hépatique sur la distensibilité vasculaire, probablement dues aux produits du stress oxydatif³⁰. Dans ce contexte, il serait très intéressant de vérifier le rôle de tous les facteurs qui déterminent le syndrome métabolique et la stéatose hépatique sur la rigidité vasculaire, et il serait très important de développer ensuite des études pour éclaircir le rapport entre athérosclérose et artériosclérose.

Un autre chapitre de recherche a été ouvert dernièrement avec le développement d'un tonomètre artériel destiné à la recherche sur les animaux. Il permettra l'exécution d'études longitudinales sur les rats pour évaluer les changements de la rigidité artérielle et l'efficacité des traitements pharmacologiques.

Quatre modifications ont été apportées à l'appareil déjà utilisé chez l'homme :

1. La surface du capteur a été réduite de 50%, il a été adapté aux dimensions plus petites des artères des rats. La sensibilité du capteur a été augmentée proportionnellement à la réduction de la surface.
2. En tenant compte de la fréquence cardiaque des petits animaux, la fréquence d'échantillonnage est passée de 500 Hz à 1000 Hz.
3. La définition de la courbe a été améliorée de façon significative : de 12 bits à 16 bits.
4. Pour réduire la variabilité des données secondaires dues à la petite taille des rats (et à la distance étroite entre les lieux d'acquisition), un prototype du tonomètre PulsePen® avec deux sondes a été construit.



..... une validation de cette méthode d'étude est en cours

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier de tout mon cœur surtout Marna, ma femme, qui m'a encouragé dans cette aventure en terre de France, et qui est toujours restée à mes côtés, ainsi que toute mon adorable famille.

Je remercie pour l'accueil et pour son amabilité, toute l'équipe du Service de Gériatrie de l'Hôpital de Brabois de Vandœuvre-lès-Nancy et l'équipe de l'Unité INSERM 961 de Nancy.

Merci mille fois aux amies Emanuelle Caillat et Laure Joly qui ont contribué à rendre lisible cette thèse en révisant mon français épouvantable !

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: The pulsepen device. *J Hypertens*. 2004;22:2285-2293
2. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*. 1999;17:1-4
3. Nichols WW, O'Rourke MF. *Mc donald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles*. 5th ed. London: Edward Arnold; 2005.
4. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241
5. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046-2050
6. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, Salvi P, Smulyan H, Safar ME. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 55:1032-1037
7. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738
8. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434-438
9. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439
10. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: Prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45:592-596
11. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-1117
12. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005;26:2657-2663
13. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45:980-985
14. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15:426-444
15. Sutton-Tyrrell K, Mackey RH, Holubkov R, Vaitkevicius PV, Spurgeon HA, Lakatta EG. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly. *Am J Hypertens*. 2001;14:463-468
16. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998;16:2079-2084
17. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness: Therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens*. 2002;15:453-458
18. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the european society of hypertension. The clinical committee of arterial

- structure and function. Working group on vascular structure and function of the european society of hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:1527-1535
19. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001;38:914-921
 20. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:554-566
 21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waerber B, Williams B. 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). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187
 22. Avolio A. Central aortic blood pressure and cardiovascular risk: A paradigm shift? *Hypertension*. 2008;51:1470-1471
 23. Swillens A, Segers P. Assessment of arterial pressure wave reflection: Methodological considerations. *Artery Research*. 2008;2:122-131
 24. Segers P, Mahieu D, Kips J, Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D, Bekaert S, De Backer G, Gillebert T, Verdonck P, Van Bortel L. Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women. *Hypertension*. 2009;54:414-420
 25. 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;22:669-677
 26. Salvi P, Meriem C, Temmar M, Marino F, Sari-Ahmed M, Labat C, Alla F, Joly L, Safar ME, Benetos A. Association of current weight and birth weight with blood pressure levels in saharan and european teenager populations. *Am J Hypertens*. 2003;23:379-386
 27. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis É, Bachir Cherif A, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010; 56:217-224.
 28. Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, Miljkovic D, Guillemin F, Zamboni M, Labat C, Perret-Guillaume C. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: Baseline of the partage study. *J Hypertens*. 2008;28:41-50
 29. Salvi P, Safar ME, Labat C, Borghi C, Lacolley P, Benetos A. Heart disease and changes in pulse wave velocity and pulse pressure amplification in the elderly over 80 years: The partage study. *J Hypertens*. 2010; 28:000-000. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833c48de.
 30. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarani G, Comandini G, Pratico A, Borghi C, Benetos A, Pazzi P. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: The cardio-geese study. *J Hypertens*. 2010;28:1699-1707.
 31. Tedgui A, Lévy B. *Biologie de la paroi artérielle. Aspects normaux et pathologiques*. Paris: Masson; 1994.
 32. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-670
 33. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the united states, 1988-2000. *Jama*. 2003;290:199-206

34. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part i: Aging arteries: A "Set up" For vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139-146
35. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The framingham heart study. *Circulation*. 1997;96:308-315
36. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-1415
37. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Pannier B, Guize L. Role of modifiable risk factors in life expectancy in the elderly. *J Hypertens*. 2005;23:1803-1808
38. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: Life course analysis. *Hypertension*. 2005;46:280-286
39. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to ad, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. 2002;58:1175-1181
40. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for alzheimer's disease: A prospective analysis from the canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol*. 2002;156:445-453
41. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: The haas. Honolulu-asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:57-62
42. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in europe (syst-eur) trial investigators. *Lancet*. 1997;350:757-764
43. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (shep). Shep cooperative research group. *Jama*. 1991;265:3255-3264
44. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremuera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in europe (syst-eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-1351
45. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremuera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the systolic hypertension in europe (syst-eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-2052
46. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: The rotterdam study. *Neurobiol Aging*. 2001;22:407-412
47. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069-1075
48. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The study on cognition and prognosis in the elderly (scope); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens*. 2004;22:1605-1612

49. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci.* 2005;229-230:151-155
50. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864-2869
51. 2003 european society of hypertension-european society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-1053
52. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, Krumholz HM. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol.* 2001;88:980-986
53. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 1999;159:2004-2009
54. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. Save investigators. Survival and ventricular enlargement. *Circulation.* 1997;96:4254-4260
55. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: Findings from the systolic hypertension in the elderly program (shep). *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2776-2782
56. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: A meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens.* 2002;20:145-151
57. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension.* 1998;32:560-564
58. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The framingham heart study. *Circulation.* 1999;100:354-360
59. Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation.* 2001;104:783-789
60. Safar ME, Smulyan H. Coronary ischemic disease, arterial stiffness, and pulse pressure. *Am J Hypertens.* 2004;17:724-726
61. Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH, Stehouwer CD. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: The eurodiab prospective complications study. *J Hypertens.* 2003;21:2035-2044
62. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: Community based study. *Bmj.* 1998;316:1780-1784
63. Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:961-967
64. Askari M, Kiely DK, Lipsitz LA. Is pulse pressure a predictor of cardiovascular complications in a frail elderly nursing home population? *Aging Clin Exp Res.* 2004;16:206-211
65. Vanhanen H, Thijs L, Birkenhager W, Bulpitt C, Tilvis R, Sarti C, Tuomilehto J, Staessen JA. Prevalence and persistency of orthostatic blood pressure fall in older patients with isolated systolic hypertension. Syst-eur investigators. *J Hum Hypertens.* 1996;10:607-612
66. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347:1141-1145

67. Mac Mahon M, Sheahan NF, Colgan MP, Walsh B, Malone J, Coakley D. Arterial closing pressure correlates with diastolic pseudohypertension in the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50A:M56-58
68. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490
69. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987-992
70. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207
71. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetiere P, Alperovitch A, Tzourio C. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: The three city study. *J Hypertens*. 2006;24:51-58
72. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The framingham heart study. *Hypertension*. 2004;43:1239-1245
73. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112-117
74. Angulo P. Gi epidemiology: Nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:883-889
75. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: Another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999;18:353-358
76. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:722-728
77. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:235-240
78. Caldwell SH, Ikura Y, Iezzoni JC, Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22 Suppl 1:S11-19
79. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113-121
80. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2005;22:1129-1133
81. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: An epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112:2130-2137
82. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: A 10-year follow-up of the hoorn study. *Atherosclerosis*. 2007;191:391-396
83. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, Schminke U, Kessler C, John U. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1848-1853

84. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54:3541-3546
85. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645
86. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in japan over the past 12 years: Analysis of clinical background. *J Gastroenterol*. 2003;38:954-961
87. Alecu C, Labat C, Kearney-Schwartz A, Fay R, Salvi P, Joly L, Lacolley P, Vespignani H, Benetos A. Reference values of aortic pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens*. 2008;26:2207-2212
88. Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, Salvi P, Mandry D, Marie PY, Karcher G, Rossignol P, Zannad F, Benetos A. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. *Hypertension*. 2009;54:421-426

ANNEXES

Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Bénétos A. *Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device*. J Hypertens. 2004; 22:2285-2293.

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; 22:669-677.

Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, **Salvi P**, Mandry D, Marie PY, Karcher G, Rossignol P, Zannad F, Benetos A. *Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese*. Hypertension. 2009; 54:421-426.

Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis É, Bachir Cherif A, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, **Salvi P**. *Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers*. Hypertension. 2010; 56:217-224.

Salvi P, Meriem C, Temmar M, Marino M, Sari-Ahmed M, Labat C, Alla F, Joly L, Safar ME, Benetos A. *Association of current weight and birth weight with blood pressure levels in Saharan and European teenager populations*. Am J Hypertens. 2010; 23:379-386.

Alecu C, Labat C, Kearney-Schwartz A, Fay R, **Salvi P**, Joly L, Lacolley P, Vespignani H, Benetos A. *Reference values of aortic pulse wave velocity in elderly*. J Hypertens. 2008; 26:2207-2212.

Benetos A, Buatois S, **Salvi P**, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, Miljkovic D, Guillemin F, Zamboni M, Labat C, Perret-Guillaume C. *Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE Study*. J Hypertens. 2010; 28:41-50.

Salvi P, Safar ME, Labat C, Borghi C, Lacolley P, Benetos A. *Heart disease and changes in pulse wave velocity and pulse pressure amplification in the elderly over 80 years: the PARTAGE Study*. J Hypertens. 2010; 28:000-000. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833c48de.

Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, **Salvi P**, Smulyan H, Safar ME. *Pulse pressure amplification. A mechanical biomarker of cardiovascular risk*. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1032-1037.

Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarani G, Comandini G, Praticò A, Borghi C, Benetos A, Pazzi P. *Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study*. J Hypertension. 2010; 28:1699-1707.