

**Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2012

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
le 24 octobre 2012 à Poitiers

**par Monsieur Séverin CABASSON
né le 7 août 1983 à Bordeaux**

**Reproductibilité de l'analyse de la compliance artérielle
par tonométrie d'aplanation chez des sujets hypertendus**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Daniel HERPIN

Membres : Monsieur le Professeur Luc CHRISTIAENS

Monsieur le Professeur Samy HADJADJ

Monsieur le Professeur René ROBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe SOSNER



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**détachement**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (**surnombre**)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**surnombre**)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maitres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maitre de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Daniel Herpin

Vous me faites le très grand honneur de présider et de juger cette thèse. Votre expérience et vos compétences pour évaluer ce travail étaient une évidence. J'ai eu la chance au cours de mon internat de pouvoir bénéficier de votre enseignement et de votre expertise dans le domaine de l'hypertension artérielle. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Luc Christiaens

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et de m'avoir conseillé tout au long de mon internat. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Samy Hadjadj

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je vous remercie également de m'avoir intégré aux réunions Diane (PDC maintenant !) et ainsi permis de profiter de l'émulation de ce groupe et de la passionnante cohorte Surdiagène à la base de mon travail de mémoire (dont la mise à jour ne devrait pas tarder vous vous en doutez). Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur René Robert

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je vous suis reconnaissant de m'avoir admis dans le DESC de Réanimation Médicale et de m'accueillir dans votre service pour les 6 prochains mois. Vos connaissances et votre disponibilité ont été des atouts précieux pendant ce semestre. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Docteur Philippe Sosner

Je te remercie de m'avoir fait confiance en acceptant la direction de cette thèse tout comme tu l'as fait pour mon mémoire. Ce fut un vrai plaisir d'apprendre la cardiologie à tes côtés et d'avoir la chance de compter sur ta patience, ta bienveillance permanente et ta grande disponibilité malgré les milliers kilomètres ces six derniers mois. Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance et mon respect les plus sincères.

Au Docteur Olivier Lesieur

Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour la Réanimation.
Travailler à vos côtés a fortement appuyé mon désir de réaliser le DESC de Réanimation Médicale.

Je vous remercie également de m'avoir ouvert les portes de votre service et j'aurai beaucoup de plaisir à vous retrouver et à retourner travailler dans votre service.
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Au Docteur Stéphanie Ragot

J'ai eu le privilège d'accéder à votre expertise en matière de statistiques.
Chaque minute passée avec vous m'a permis d'apprendre ce que j'aurais mis des mois à comprendre sans votre aide.
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Aux différents médecins qui m'ont formé pendant mon internat

En Cardiologie à Poitiers, Monsieur le Professeur Allal, monsieur le Docteur Amiel, Pascal Raud-Raynier, François Le Gal, Bruno Degand, Jean Mergy, Damien Coisne, Nicolas Varroud-Vial, Christelle Diakov, Sandrine Venier, Laura Serrano, Benoît Lequeux, Julien Lenestour ...

Je vous remercie pour tout le savoir que vous m'avez transmis en Cardiologie.

Aux pneumologues et cardiologues rochelais qui m'ont accompagné dans ma première année d'internat.

A toute l'équipe de Réanimation Médicale de Poitiers : Monsieur le Professeur Pourrat et les Docteurs Anne Veinstein, Delphine Chatellier, Julie Badin, Véronique Goudet, Jean-Pierre Frat, Arnaud Thille, Rémi Coudroy.

A toute l'équipe de Réanimation Polyvalente de La Rochelle : Les docteurs Virginie Verrier, Patrick Duffant, Philippe Bouillard, Frédéric Guillaume, Vlad Loteanu, Quentin Levrat, Alexandre Herbland, Maxime Leloup.

Merci à vous de m'avoir transmis votre passion pour la Réanimation et pour votre compagnonnage et c'est avec beaucoup d'honneur et de joie que je travaillerai à nouveau avec vous l'an prochain.

A mes co-internes de Cardiologie

Caroline mon éternelle co-interne « microscope d'or 2009 », Carole avec qui j'ai le plaisir de partager ce jour spécial, Pauline à qui je souhaite une bonne continuation dans le service, Marie-Ève la championne dans la description de la douleur thoracique, Elisa l'émissaire « people » rochelaise, Alain Arnaout élève de pigeons devant l'éternel et sacré voisin pendant 6 mois sur La Rochelle, HRH Lady de Rehmann of Cornwall alias « docteur Quinn », Blédina (qui est passée du côté obscur de la force), Bertrand (j'attends toujours ton déguisement de Batman!) , Rodrigue « l'ibère est rude » Garcia , Alexandra « Fooky », Matthieu le festayre Biarrot, et les anciens : Thomas (Ah

les fameuses transmissions enjouées du dimanche matin et ta disponibilité sur les TV (très) mal tolérées à 23h ! Chapeau l'artiste !), Charlotte, Corinne, Kevin, Benjamin, Olivier, Fred, JF, Hervé, Marie, Elodie...Merci à vous tous.

Sans oublier nos endocrinologues Claire et Nathalie dont la sympathie n'avait d'égale que le plaisir d'outrepasser l'habituel bon bleu à faxer pour l'avis spécialisé et également nos chirurgiens cardio-thoraciques préférés.
Quel bonheur d'avoir pu côtoyer une équipe comme la vôtre possédant le sens de l'entre-aide et une bonne humeur à toute épreuve !

A mes co-internes de Réanimation :

Angeline « de poitrine » (Nightmare Wins !), Lamia (la chercheuse du 9-3 et « alliée historique »), Michaëla (cf. supra !), Matthieu « Krusty » Violeau alias « Man de man » à qui je souhaite une bonne continuation pour son retour à ses racines Niortaises, le sénateur Benjamin Dub (je voterai pour toi en 2017).
Merci à vous d'avoir égayé ce dernier semestre d'interne avec vos personnalités si différentes et complémentaires, vous allez me manquer !

Aux autres co-internes qui ont eu la chance de cohabiter avec moi

Gaëlle, Laurent, Jeremy, Nico, Fernand...le boys band rochelais.
Jean-Baptiste « nescafé capuccino » Rouche, le parrain.
Vincent « Le Jaav' », Bendamin « Taz » Levy, Fabien « le chevalier blanc » Vigneau.
Je n'aurais jamais pu espérer meilleur casting ! Et partager vos expériences et spécialités d'horizons différents a été infiniment enrichissant tout au long de ces quatre années.

A mes co-internes et amis

Sophie « Darky Hello Kitty » Brassat, Sylvain « maître » Sibai, , Guillaume « Golden Boy » Vesselle, Goimish' « groupe quiétude », Mathilde « boîte à rires » Verranda, Pierre « one shot » Lorente (le pneumologue en polaire) et la fameuse Dame Orane, Doc Coachy (tu me dois toujours une revanche !), la reine Glaude, Fabien (externe officiel en gériatrie), Sayta (promis on se revoit à la prochaine fête du cinéma !), Karen, lurie, Francis et tous ceux que j'oublie mais qui se reconnaîtront...

Aux équipes soignantes

Qui ont toujours allié bonne humeur, professionnalisme et ont contribué à garder cette envie de venir avec plaisir à l'hôpital chaque matin.

A mes amis d'externat, éclatés aux quatre coins de la France (ou du (très) grand Sud-Ouest...)

Claire, JB, Amaury, Alice, Brissou, Sofian, Elisa, Marion, Maëlle...

Notre émulation pendant toutes ces années d'externat a été cruciale pour rendre ces 3 années de BU puis conf' et sous-colles et enfin le passage de l'ECN aussi supportables.

Simplement merci pour ces cinq années fantastiques.

Aux patientes et patients

Qui ont aimablement accepté de participer à notre étude et permis d'avoir des données cohérentes !

Qu'ils en soient vivement remerciés et puisse leur onde de pouls se ralentir autant que faire se peut !

A mes grands-parents

A mamie de Toulon et Babu. Vous auriez été fiers du chemin parcouru, votre absence est d'autant plus douloureuse aujourd'hui. In memoriam.

A mamie et pépé de Versailles. Merci pour votre amour, votre générosité et tous ces moments de joie que l'on partage à chaque retrouvaille. Je vous embrasse tendrement.

A mes parents

Je vous remercie pour le dévouement, le soutien sans faille que vous m'avez toujours montré durant ces longues années d'études. Si j'en suis arrivé là c'est grâce à vous. Je vous embrasse.

A mon frère et ma sœur

A Armance, pour notre complicité jamais démentie et toutes ces années où tu as dû me supporter. Je te souhaite tous mes vœux d'accomplissement pour ces années futures et comme dirait Sheldon Cooper : « Bazinga ! ».

A Sébastien, qui est déjà passé par là il y a trois ans. Merci de m'avoir montré la voie comme si souvent. Je te souhaite le meilleur avec Krystel que l'on a beaucoup de chance de compter parmi nous à présent et avec Céleste qui suscite l'émerveillement à chaque instant.

A tout le reste de ma famille

Mes cousins et cousines Tiphaine, Charline, Aurélien, David, Denis.....et tous les petits nouveaux : Céleste, Sacha, Alice...

A Thierry et Nathalie que je suis fier d'avoir comme oncle et tante mais qui malheureusement n'ont pas pu venir.

Et à tout le reste de la famille dont la liste est bien longue.

A mes amis d'enfance

Les « graos » : Yooka, Chicoulàa, Camille, Guénoilé, David, Sylvain...les irréductibles ! Plus d'un quart de siècle que l'on se connaît pour certains et toujours cette même spontanéité et complicité à chaque retrouvaille, même des mois après. Cette amitié inaltérable est une fierté pour moi !

A Pubmed®, Office® 2010, Statview®, EndNote®...sans lesquels il m'aurait probablement fallu un quinquennat pour arriver à bout de cette thèse

Chapeau à tous nos prédécesseurs qui ont eu le courage et la patience de concevoir leur thèse avant l'avènement de l'informatique et d'Internet... Respect.

A Claire, Pierre, Marion, Julie, Moïse et Jérôme

Ma deuxième famille Bayonnaise ! Je vous remercie d'avoir été à la fois des soutiens à distance et une source de joie comme à chaque retrouvaille. J'espère que les trois nains mangeront à nouveau des bananes à Split l'an prochain!

Enfin à Agathe

Je te remercie de ton soutien, ta patience et ton amour perpétuel pendant ces centaines d'heures studieuses passées derrière un ordinateur et pour le plaisir d'avancer à tes côtés.

Je te dédie ce travail pour lequel tu as beaucoup contribué. Merci d'exister.

Sommaire

INTRODUCTION	13
1. MISE AU POINT	13
1.1. CIRCULATION ARTERIELLE	13
1.1.1. HISTOLOGIE	13
1.1.2. PROPRIETES VASOMOTRICES	15
1.1.3. FONCTION D'AMORTISSEMENT	16
1.1.4. ONDES DE REFLEXION	20
1.2. PRESSION ARTERIELLE	23
1.2.1. COURBE DE PRESSION	23
1.2.2. REGULATION.....	25
1.2.2.1.DEBIT CARDIAQUE.....	25
1.2.2.1.1.VOLUME D'EJECTION SYSTOLIQUE	25
1.2.2.1.2.FREQUENCE CARDIAQUE.....	27
1.2.2.2.RESISTANCES PERIPHERIQUES TOTALES.....	27
1.2.2.2.1.VISCOSITE	27
1.2.2.2.2.RAYON VASCULAIRE	28
1.2.2.2.2.1. REGULATION GENERALE DE LA VASOMOTRICITE.....	28
1.2.2.2.2.2. REGULATION LOCALE DE LA VASOMOTRICITE.....	31
1.2.2.3.AUTRES SYSTEMES DE REGULATION	32
1.2.2.4.MISE EN JEU DES SYSTEMES DE REGULATION.....	32
1.2.2.4.1.COURT TERME	32
1.2.2.4.2.MOYEN TERME	33
1.2.2.4.3.LONG TERME	33
1.3. RIGIDITE ARTERIELLE.....	34
1.3.1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	34
1.3.2. FACTEURS FAVORISANTS	35
1.3.2.1. ÂGE (ARTERIOSCLEROSE).....	35
1.3.2.2.ATHEROSCLEROSE	36
1.3.2.3.HYPERTENSION ARTERIELLE.....	39
1.3.2.4.INSUFFISANCE RENALE	40
1.3.2.5.DIABETE	41
1.3.2.6.INFLAMMATION	42
1.3.3. IMPLICATIONS PRONOSTIQUES	43
1.3.4. EXPLORATION	44
1.3.4.1.PRESSION PULSEE	44
1.3.4.2.METHODE REGIONALE	44
1.3.4.3.METHODE LOCALE.....	45
1.4. HTA.....	46
1.4.1. EPIDEMIOLOGIE	46
1.4.2. CLASSIFICATION	46
1.4.2.1.HYPERTENSION SYSTOLO-DIASTOLIQUE	46
1.4.2.2.HYPERTENSION SYSTOLIQUE ISOLEE.....	47
1.4.3. RISQUE CARDIOVASCULAIRE.....	48

1.4.4. MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE	52
1.4.4.1. MESURE AU BRASSARD.....	52
1.4.4.2. MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE	53
1.4.4.2.1. APPORT DE LA MESURE AMBULATOIRE DE PRESSION ARTERIELLE	53
1.4.4.2.2. VALEURS DE REFERENCE	53
1.4.4.2.3. RYTHME CIRCADIEN	54
1.4.4.3. AUTOMESURE	54
1.4.5. ATTEINTES DES ORGANES CIBLES.....	54
1.5. APPORT DE LA TONOMETRIE D'APLANATION.....	56
1.5.1. DESCRIPTION	56
1.5.2. PRINCIPES DU TONOMETRE.....	56
1.5.3. VITESSE DE L'ONDE DE POULS.....	57
1.5.3.1. MODELES THEORIQUES	57
1.5.3.2. APPLICATION PRATIQUE	59
1.5.3.3. ALGORITHMES DE MESURE	60
1.5.3.4. VALEURS NORMALES.....	61
1.5.3.5. INTERET PRONOSTIQUE	63
1.5.3.6. INTERET THERAPEUTIQUE.....	64
1.5.4. PRESSION ARTERIELLE CENTRALE.....	66
1.5.4.1. FACTEURS INFLUENÇANT L'AMPLIFICATION DE L'ONDE DE PRESSION	67
1.5.4.2. INTERET DE L'ANALYSE DE LA PRESSION ARTERIELLE CENTRALE.....	68
1.5.4.3. INTERET DE L'ANALYSE DE L'INDEX D'AUGMENTATION.....	71
1.5.4.4. INTERET DE L'ANALYSE DE LA PRESSION D'AUGMENTATION	74
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	75
PATIENTS ET METHODES.....	75
1. METHODOLOGIE	75
1.1. CRITERES D'INCLUSION.....	75
1.2. CRITERES DE NON INCLUSION.....	75
2. PROTOCOLE	76
2.1. SCHEMA DE L'ETUDE.....	76
3. ANALYSE STATISTIQUE.....	77
3.1. CARACTERISTIQUES GENERALES	78
3.2. REPRODUCTIBILITE DES PARAMETRES DE TONOMETRIE	78
3.3. DETERMINANTS DES PARAMETRES DE TONOMETRIE.....	79
RESULTATS.....	80
1. CARACTERISTIQUES GENERALES	80
2. MESURES DE LA RIGIDITE ARTERIELLE	83
3. REPRODUCTIBILITE.....	83
4. DETERMINANTS DES PARAMETRES DE COMPLIANCE ARTERIELLE	87
4.1. PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE CENTRALE.....	87
4.2. PRESSION PULSEE CENTRALE.....	88
4.3. PRESSION ET INDEX D'AUGMENTATION	89
4.4. VITESSE DE L'ONDE DE POULS	92
4.5. PRESSION PULSEE AU BRASSARD	93
5. CORRELATION ENTRE LES DIFFERENTS PARAMETRES DE COMPLIANCE ARTERIELLE	95
DISCUSSION.....	96
1. SYNTHESE DES RESULTATS	96

2.	POPULATION	96
3.	REPRODUCTIBILITE DES CRITERES DE COMPLIANCE ARTERIELLE.....	97
3.1.	CALIBRAGE	97
3.2.	TRAITEMENTS	97
3.3.	FIABILITE DES MESURES	97
3.4.	FONCTION DE TRANSFERT	98
3.5.	PRESSION AU BRASSARD.....	99
3.6.	PARAMETRES DE COMPLIANCE ARTERIELLE	100
3.7.	SYNTHESE	102
4.	DETERMINANTS DES CRITERES DE COMPLIANCE ARTERIELLE	103
4.1.	VITESSE DE L'ONDE DE POULS	103
4.1.1.	PRESSIONS PERIPHERIQUES	103
4.1.2.	ÂGE	104
4.1.3.	FREQUENCE CARDIAQUE	104
4.1.4.	TABAGISME.....	105
4.1.5.	SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL.....	105
4.1.6.	SCORE DE FRAMINGHAM.....	106
4.1.7.	BILAN LIPIDIQUE	106
4.1.8.	GLYCEMIE A JEUN	106
4.1.9.	FONCTION RENALE	107
4.2.	ANALYSE DE L'ONDE POULS.....	107
4.2.1.	AGE ET SEXE	107
4.2.2.	TAILLE	108
4.2.3.	FREQUENCE CARDIAQUE	108
4.2.4.	IMC	108
4.2.5.	TABAGISME, DIABETE ET DYSLIPIDEMIE	108
4.2.6.	SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL.....	109
4.2.7.	ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS	109
4.3.	PRESSION PULSEE PERIPHERIQUE.....	109
4.4.	CORRELATION ENTRE LES PARAMETRES DE COMPLIANCE ARTERIELLE	110
5.	LIMITES DE L'ETUDE.....	111
6.	CONCLUSION	112
	REFERENCES	114

Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) affecte plus de 11 millions de personnes, soit le quart de la population adulte en France et constitue un facteur de risque majeur de mortalité et de développement de pathologies cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral...) [1]. Son évaluation repose sur la mesure au brassard de la pression artérielle (PA) systolique et diastolique permettant de quantifier le risque cardiovasculaire du patient. Mais de manière croissante il apparaît nécessaire d'évaluer également la rigidité artérielle qui constitue un marqueur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, l'analyse de la PA centrale semble être corrélée de manière plus fine avec l'importance du retentissement de l'HTA et l'efficacité des mesures hypotensives. Ces 2 paramètres sont mesurés de manière non invasive sur des sites artériels périphériques par tonométrie d'aplanation permettant à la fois le calcul de la vitesse de l'onde de pouls (VOP), reflet de la rigidité artérielle ainsi que l'estimation de la courbe de PA centrale par application d'une fonction de transfert [2, 3]. Cependant l'utilisation d'un tel outil n'est pas encore courante et il apparaissait nécessaire d'en évaluer la reproductibilité et les déterminants en pratique clinique chez des sujets hypertendus.

1. Mise au point

1.1. Circulation artérielle [4]

L'arbre vasculaire est une entité à part entière avec un continuum physiologique, malgré différentes structures vasculaires successives, qui est régi par des systèmes hémodynamiques différents. L'apport sanguin se fait uniquement au cours de la systole dans un système vasculaire à haute pression avec une composante majoritairement élastique (notamment l'aorte) où le débit est pulsé tandis qu'à partir des artérioles la circulation se fait de manière continue dans un système basse pression à composante musculaire prédominante.

1.1.1. Histologie

Les artères (dont le diamètre est compris entre 0,2 à 7 mm) ont une paroi constituée des 3 couches distinctes (*Figure 1*):

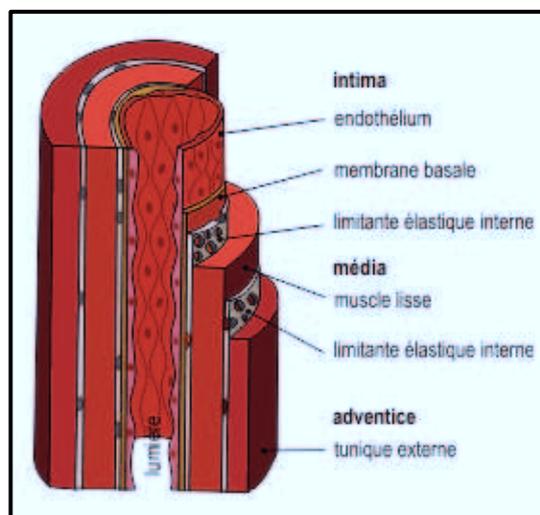


Figure 1. Vue en coupe des 3 couches composant les artères [4].

- Intima :

C'est la tunique interne de l'artère. Elle présente 3 couches (endothélium, endartère et limitante élastique interne).

L'**endothélium**, composé de cellules arrangées en mosaïque, orientées dans le sens de l'écoulement sanguin, formant un tapis continu inférieur à 1µm et reposant sur la membrane basale, est le revêtement le plus interne des parois vasculaires. Il joue un rôle fondamental, à la fois dans la physiologie et le métabolisme en tant qu'effecteur physiologique du système vasculaire mais aussi dans la maladie athéroscléreuse.

Il possède un revêtement constitué de collagène de type IV associé à des protéoglycanes à l'activité antithrombotique. En cas de lésion de l'endothélium, l'exposition au sous-endothélium, riche en collagène, déclenche une agrégation plaquettaire source de complications ischémiques.

Il possède par ailleurs un rôle important dans le maintien du tonus vasculaire par sécrétion de substances vasoactives dominées par l'équilibre entre l'endothéline (vasoconstricteur) et le NO (vasodilatateur) [5].

L'**endartère** est une couche sous-endothéliale constituée de tissu conjonctif et de cellules musculaires lisses issues de la média. Elle subit un épaississement progressif sous l'effet du vieillissement.

La **limitante élastique interne** est une couche de fibres élastiques comportant des fenestrations permettant le passage cellulaire depuis la média.

- Média :

C'est la tunique moyenne et principale de l'artère.

Elle est constituée d'une superposition de cellules musculaires lisses associées à du tissu conjonctif (collagène, élastine, mucopolysaccharides).

Ces cellules musculaires lisses assurent la vasomotricité sous le contrôle de terminaisons axonales situées au niveau de la jonction adventice-média.

Dans des conditions normales, elles possèdent un phénotype contractile avec un cytoplasme riche en myofibrilles.

Selon le type d'artère, sa composition est variable : dans les gros vaisseaux élastiques (aortes, troncs supra-aortiques, iliaques) la proportion de fibres élastiques est prédominante permettant une compliance artérielle adéquate, tandis que dans les artères musculaires (brachiales, coronaires, rénales, fémorales, tibiales ainsi que les artérioles) la proportion en fibres musculaires est prédominante pour assurer les propriétés vasomotrices.

- Adventice :

C'est la tunique externe de l'artère.

Elle est séparée de la média par la limitante élastique externe qui est, comme la limitante élastique interne, une couche constituée de lames d'élastine percée de fenestrations.

Elle est formée principalement de tissu conjonctif et laisse notamment passer les nervi vasorum ainsi que les vasa vasorum qui nourrissent uniquement l'adventice et la partie externe de la média. Le reste de la paroi artérielle et l'endothélium sont nourris directement par les nutriments de la circulation sanguine.

Les capillaires représentent la dernière étape de la circulation afférente et le principal lieu des échanges entre le milieu sanguin et l'espace interstitiel. Ils peuvent être continus, fenestrés ou sinusoïdes et sont dénués d'activité vasomotrice car ne possédant qu'une seule couche de cellules endothéliales reposant sur une lame basale. Les échanges sont liés aux gradients de pression à la fois oncotique et plasmotique.

1.1.2. Propriétés vasomotrices

Le système vasculaire est composé à différents niveaux par des:

- Vaisseaux élastiques et musculo-élastiques : aorte et ses branches (fonction de transfert).
- Vaisseaux résistifs pré-capillaires : petites artères et artérioles (fonction de distribution) 400 à 10 μm .
- Capillaires (échanges) de 5 à 12 μm .
- Vaisseaux résistifs post-capillaires (importance des échanges).
- Vaisseaux capacitifs (fonction de réservoir).

Les propriétés vasomotrices de ces vaisseaux varient donc considérablement selon leur composition. Les artères les plus grosses, élastiques, ont un rôle de transfert avec une capacité d'adaptation de diamètre très faible tandis que, progressant dans l'embranchement artériel, les vaisseaux ont une composition musculaire en augmentation permettant une meilleure vasomotricité (*Figure 2*).

Les capillaires comme décrits plus haut n'ont pas de capacités vasomotrices car dénués de cellules musculaires.

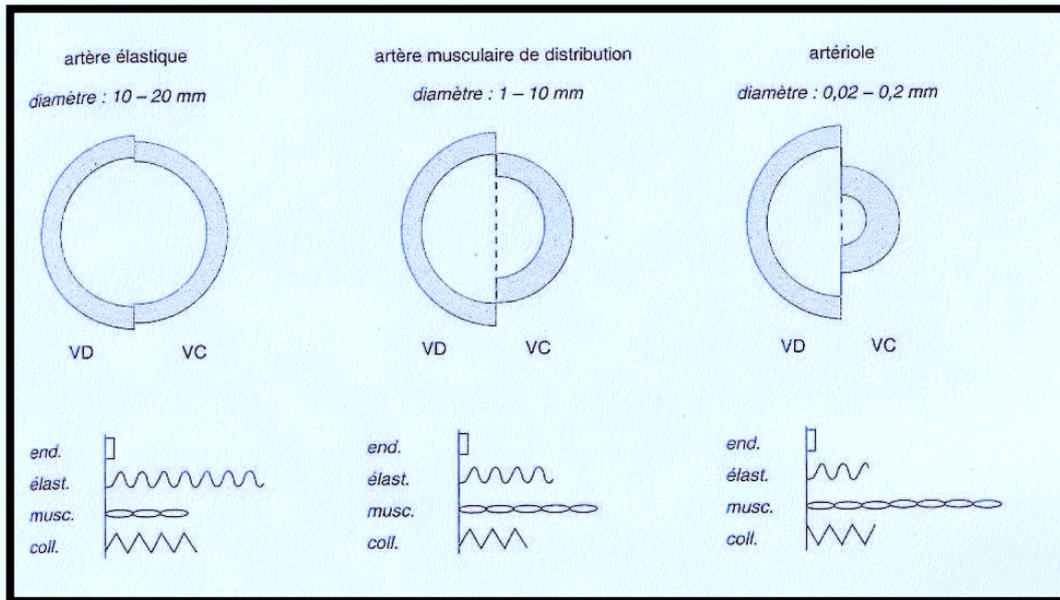


Figure 2. Différences dans les propriétés vasomotrices des vaisseaux. Les artères de gros et moyens calibres possèdent peu de fibres musculaires à la différence des artérioles permettant la vasomotricité.

1.1.3. Fonction d'amortissement [4]

Les artères de gros calibre (élastiques et musculo-élastiques) opposent peu de résistance au débit sanguin.

Elles possèdent une fonction d'amortissement essentielle puisqu'à la base de l'écoulement sanguin constant dans le système vasculaire. (Figure 3)

Lors de la systole, le sang éjecté par le ventricule gauche de manière pulsée distend les vaisseaux de gros calibre (aorte et gros troncs artériels). Ceux-ci emmagasinent alors un volume sanguin qui sera restitué au cours de la diastole lors du retour à leur diamètre initial (environ 60% du volume d'éjection). L'énergie potentielle accumulée durant la systole est transformée pendant la diastole en énergie cinétique.

Cela permet donc le maintien d'une pression diastolique et ainsi d'un débit artériel continu. Cette propriété fondamentale est appelée « effet Windkessel » [6]. Elle serait impossible en cas de réseau artériel rigide sans fonction d'amortissement où la pression et le débit artériels seraient beaucoup plus élevés pendant la systole et beaucoup plus bas pendant la diastole.

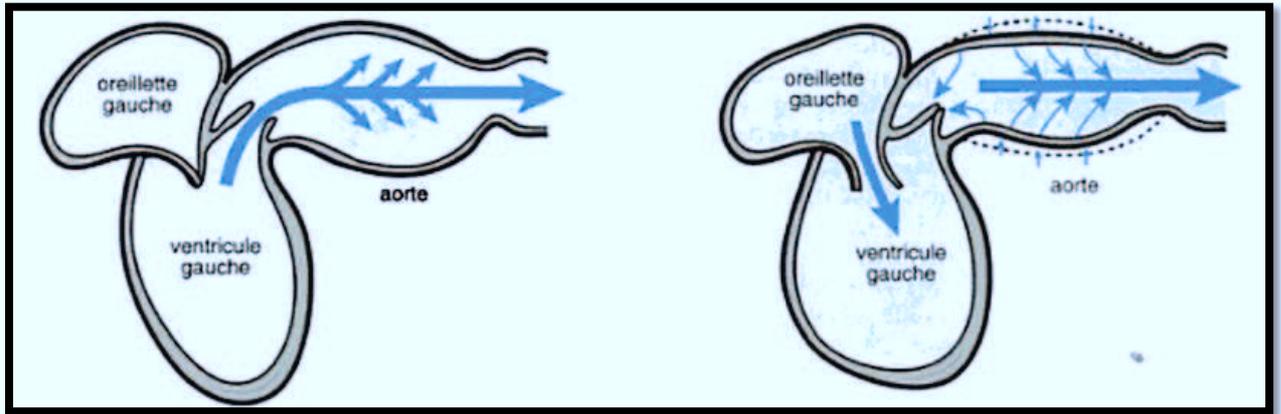


Figure 3. Environ 50% du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche est stocké dans les artères compliantes pendant la systole. Le volume sanguin stocké par les artères compliantes s'écoule vers la périphérie pendant la diastole. D'après Guénard H. – Physiologie humaine. Ed. Pradel 2001- 5- 236.

Windkessel vient de l'allemand « Wind = air » et « Kessel = citerne » qui correspond aux systèmes à incendie des pompiers au cours du XVIII^{ème} siècle. Les propriétés élastiques des artères s'apparentent ici à un réservoir d'air au niveau de la lance. Celle-ci se comprime lorsque la pression augmente, permettant à un volume d'eau équivalent d'être rempli puis expulsé durant la phase de décompression de la pompe assurant ainsi le maintien d'un débit continu d'eau dans la lance du pompier. (Figure 4)

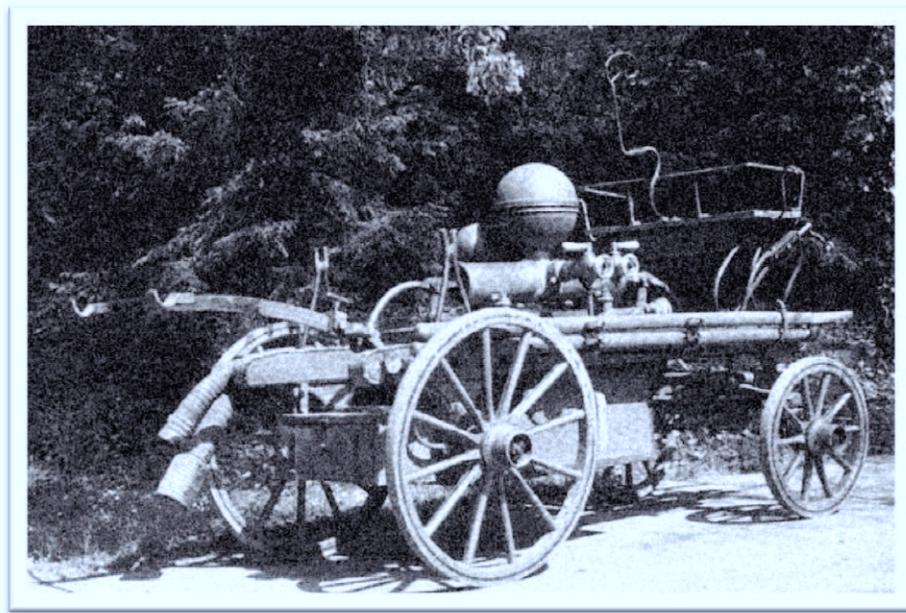


Figure 4. Lance à incendie utilisée au XVIII^{ème} siècle et reposant sur l'effet « Windkessel » [7].

Cette propriété mécanique peut être explorée expérimentalement à partir de la relation pression-volume d'un segment artériel isolé par 2 paramètres :

- La compliance (C, exprimée en unité de volume par unité de pression), qui est le rapport de l'augmentation ΔQ de volume induite par une augmentation ΔP de pression transmurale.

$$C = \Delta Q / \Delta P$$

- La distensibilité (D en mm Hg^{-1}), qui est le rapport de la compliance et du volume artériel.

$$D = C / \text{Vol}$$

La relation pression-volume d'une artère n'étant pas linéaire, la compliance varie avec le niveau de pression de distension et ne peut être définie quantitativement que pour un niveau de pression donné. La compliance vasculaire est donc représentée par la pente de la courbe pression-volume (*Figure 5*):

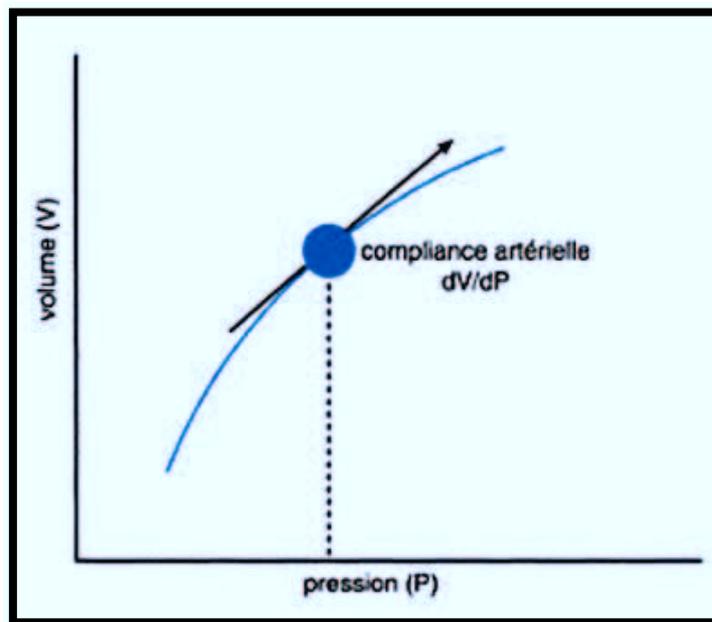


Figure 5. Relation schématique volume-pression d'un segment artériel. La dérivée de cette relation non linéaire représente en chaque point la compliance de ce segment. D'après Guénard H. – *Physiologie humaine*. Ed. Pradel 2001- 5- 236

Une diminution de cette compliance entraîne l'élévation plus rapide de la pression pour un volume donné.

En pratique courante, cette diminution de compliance se retrouve dans le cadre du vieillissement artériel se traduisant par une élévation de la PAS. (*Figure 6*)

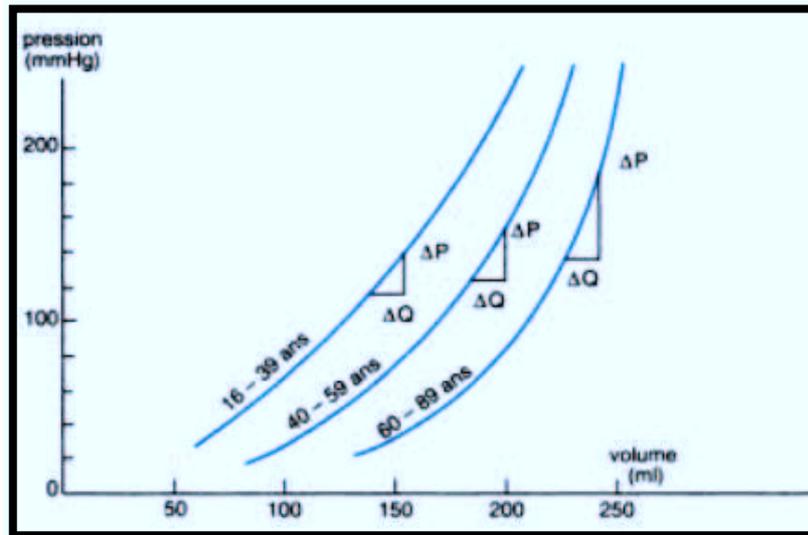


Figure 6. Relation pression-volume ($\Delta P / \Delta Q$: élastance dans le système artériel de l'adulte). Les trois courbes obtenues expérimentalement à différents âges ont des pentes différentes. La plus forte pente correspond à la tranche d'âge la plus élevée : pour un même volume ΔQ , la pression ΔP augmente avec l'âge. D'après Guénard H. – Physiologie humaine. Ed. Pradel 2001- 5- 237

Cette fonction d'amortissement diminue à partir de la jonction artère/artériole. Alors que la pression systolique tend à augmenter légèrement, la diastole tend à diminuer. (Figure 7)

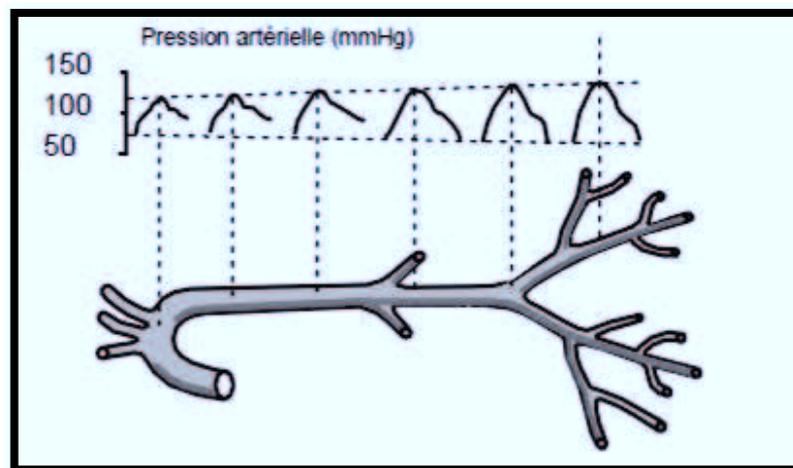


Figure 7. Enregistrement de la pression artérielle en différents sites chez un sujet d'âge moyen. D'après Asmar R. – Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. EMC 2002 11-301-A-10

Le phénomène d'oscillations commence à diminuer et le flux devient progressivement continu. (Figure 8)

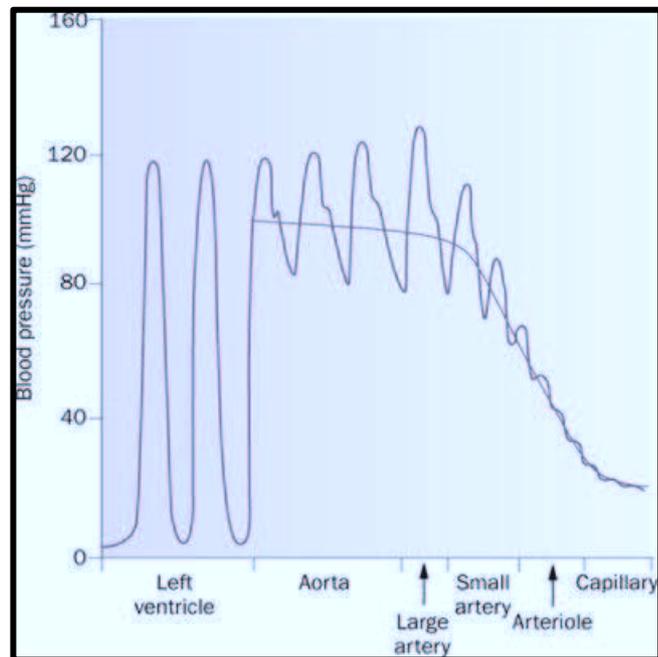


Figure 8. Effet Windkessel au niveau de l'arbre artériel : le flux a une pulsativité plus forte au niveau des gros troncs artériels, qui diminue au niveau des petites artères avant de devenir continu dans les capillaires [8].

1.1.4. Ondes de réflexion

Lors de la systole, au moment de l'ouverture des valves aortiques, le cœur éjecte dans l'aorte un volume de sang qui rencontre le volume sanguin diastolique résiduel qui avait été introduit par l'éjection précédente. Entre ces deux volumes de pressions différentes se produit un choc, dit « choc aortique » qui dure 220 ms [9].

Des ondes de pression intravasculaires antérogrades, « ondes de pouls » prennent alors naissance et se propagent le long de la paroi artérielle avec une vitesse de l'ordre de 5 à 7 mètres par seconde chez le sujet sain.

Elles se réfléchissent au niveau des zones de changement d'impédance (bifurcations principalement). La sommation de ces ondes de réflexion crée une onde rétrograde interférant sur l'onde incidente et s'ajoutant à celle-ci. (Figure 9)

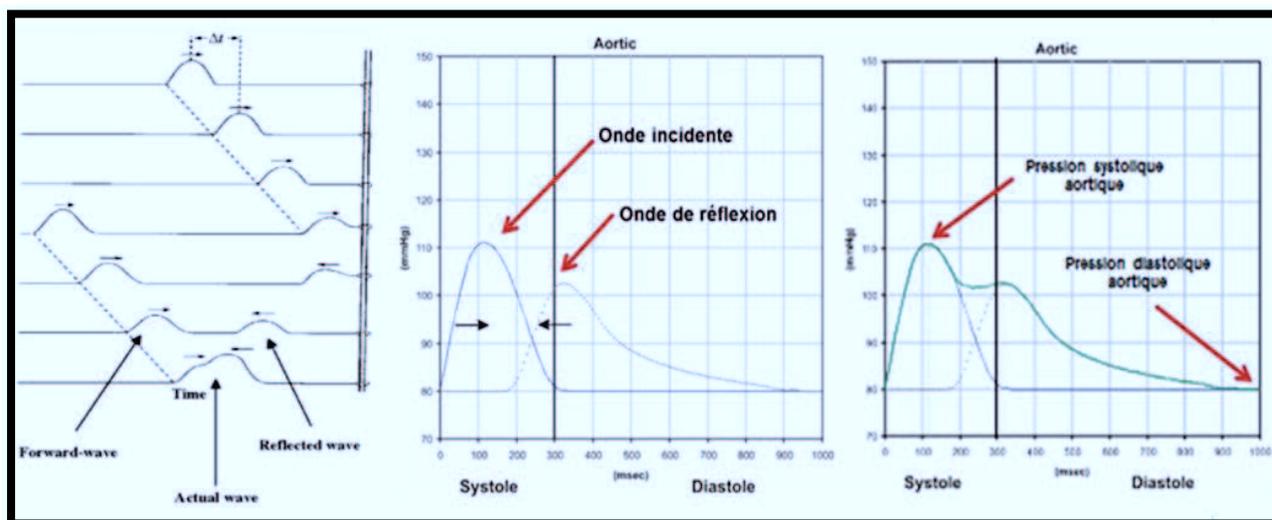


Figure 9. L'onde de réflexion s'additionne à l'onde incidente avec un timing dépendant à la fois de la VOP et du site artériel. D'après AtCor Medical.

Le principal site de réflexion est représenté par les artérioles (*Figure 10*) en raison de leurs faibles propriétés élastiques et de leur position très périphérique. Au niveau aortique cela induit une augmentation plutôt diastolique de la pression artérielle en raison de l'arrivée tardive de l'onde de réflexion, favorisant ainsi la perfusion coronaire. On parle dans ce cas d'un bon « couplage cœur/vaisseaux ». A l'inverse, au niveau des artères périphériques, la réflexion étant précoce, celle-ci augmente la valeur de la pression systolique.

Ainsi, l'amplitude de l'onde de pression est plus élevée au niveau des artères périphériques par rapport aux artères centrales. Ce phénomène est appelé « phénomène d'amplification ».

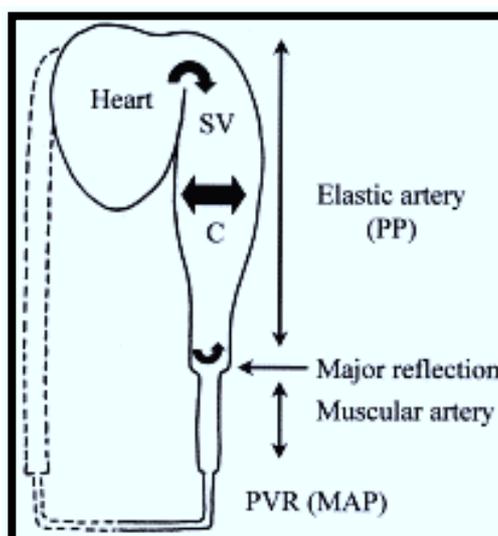


Figure 10. L'onde de pouls est principalement réfléchi au niveau de la jonction artère/artériole. D'après Dart AM et al. JACC, 2011.

Les plaques d'athérome représentent également un lieu important de réflexion notamment chez les sujets polyathéromateux.

Ce phénomène de réflexion nécessitant une certaine longueur de système. C'est pourquoi il se produit essentiellement sur la partie aorte/membres inférieurs mais influence peu l'ensemble à destination des membres supérieurs et de l'encéphale.

Plus l'arbre artériel est rigide, plus la vitesse de propagation de l'onde de pouls est rapide en antérograde et en rétrograde, générant au final une sommation des ondes en systole avec augmentation de la PA centrale.

1.2. Pression artérielle [10]

1.2.1. Courbe de pression

La courbe de PA au niveau des artères de gros et moyens calibres peut être divisée en plusieurs composantes (*Figure 11*):

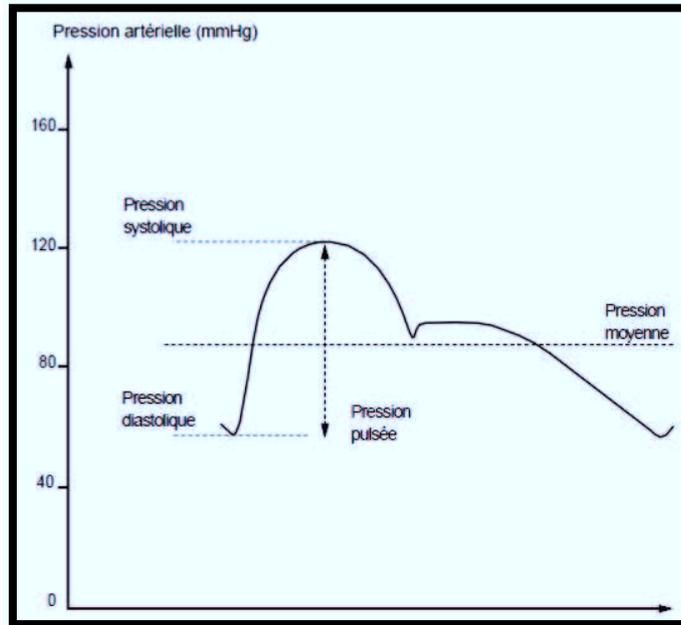


Figure 11. Courbe de PA. Le premier pic correspond à la pression systolique. Il est séparé de la pression diastolique par l'incisure dicrote. La pression diastolique est la pression la plus basse mesurée au cours du cycle. La PP est la différence entre la pression systolique et diastolique [11].

- Pression artérielle systolique (PAS) :

Ses déterminants sont le débit d'éjection ventriculaire gauche, les résistances vasculaires, les ondes de réflexion périphériques et l'état de rigidité des gros troncs.

- Pression artérielle diastolique (PAD) :

Ses déterminants sont les résistances périphériques artériolaires, la durée de la diastole et la rigidité des gros troncs artériels.

L'importance de cette valeur tient essentiellement au fait qu'elle représente la pression de perfusion des artères coronaires.

- Pression artérielle moyenne (PAM) :

Ses déterminants sont le débit cardiaque et les résistances vasculaires (qui sont elles-mêmes déterminées par le calibre et le nombre de petites artères et artérioles) et dont le produit permet de calculer sa valeur. Celle-ci est également estimée par la formule de Lian :

$$\text{PAM} = (\text{PAS} + 2 \times \text{PAD}) / 3$$

Il s'agit de la pression théorique qui assurerait un débit identique dans un système à débit continu et non pulsatile. C'est en réalité l'intégration de l'aire sous la courbe. Elle est égale au produit des résistances vasculaires par le débit cardiaque.

Elle est considérée comme la pression de perfusion des organes et sa valeur est constante dans la circulation artérielle jusqu'au niveau des artères périphériques.

Ainsi la PAM, ne permet pas d'identifier des sujets hypertendus puisque 2 sujets avec la même PAM peuvent avoir des mesures de PAS et PAD très différentes, tandis qu'au contraire la pression pulsée (PP) correspond aux oscillations de la pression autour de la PAM.

- Pression pulsée (ou différentielle) :

Elle correspond aux fluctuations de la pression instantanée autour de la pression moyenne et sa valeur se calcule par la différence entre la pression systolique et diastolique (PAS-PAD).

Ses déterminants sont principalement les propriétés viscoélastiques de la paroi des artères de gros et moyens calibres (rigidité artérielle) et ceux des ondes incidentes (débit systolique) et réfléchies (coefficient de réflexion, rigidité artérielle et distance entre les 2 sites).

La PP dépend de l'amplitude des ondes incidentes ainsi que de l'amplitude et du moment de l'arrivée des ondes réfléchies. L'amplification est d'autant précoce sur le cycle que le site est distal, d'où une amplification systolique en distalité et diastolique en proximal.

Ainsi pour une PAM sensiblement identique (aire sous la courbe), la courbe de pression artérielle aura ainsi une morphologie différente en fonction du site de mesure avec augmentation de la PP du cœur vers la périphérie. (Figure 12)

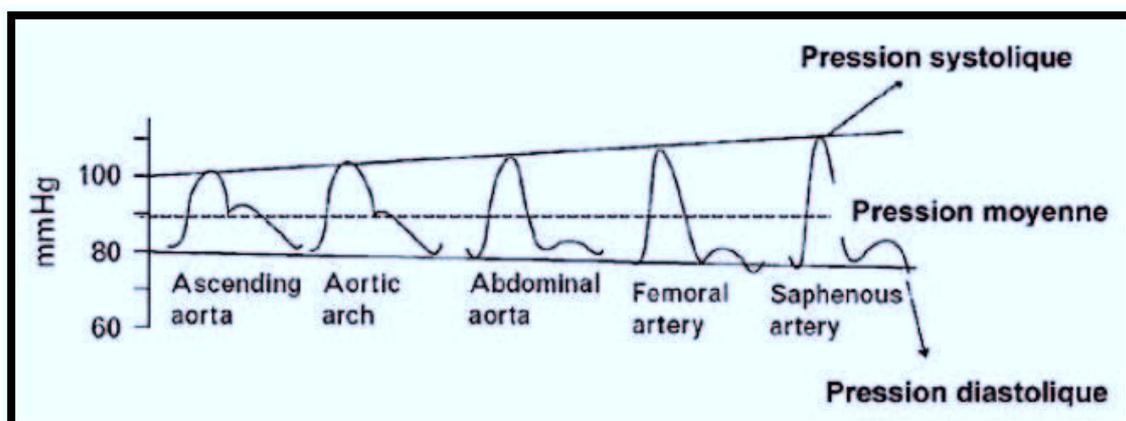


Figure 12. Chez le sujet jeune, non hypertendu et dont le couplage cœur/vaisseaux est normal, l'amplification a lieu en distalité au niveau de la systole, expliquant l'augmentation progressive de la PP en périphérie [12].

1.2.2. Régulation

La PA fait appel à de nombreux mécanismes de régulation complexes, imbriqués et interdépendants (baroreflexe, hormonal, rénal et local) dont l'action peut être mise en jeu à court ou à long terme.

Schématiquement la PA est fonction de 3 paramètres :

- Contenu : la volémie.
- Contenant : le tonus vaso-moteur.
- Débit cardiaque (Qc)

Selon la loi de Poiseuille on a :

$$PAM = (Qc \times RPT) - POD$$

La pression de l'oreillette droite étant négligeable en pratique courante on a donc :

$$PAM = Qc \times RPT$$

(Qc = débit cardiaque ; RPT : résistances périphériques totales)

1.2.2.1. Débit cardiaque

Le débit est défini comme le volume de sang éjecté par le ventricule gauche dans l'aorte à chaque minute et s'exprime en L.min⁻¹. Il dépend de 2 paramètres : la fréquence cardiaque (FC) et le volume d'éjection systolique (VES).

$$Qc = VES \times FC$$

1.2.2.1.1. Volume d'éjection systolique

Le VES est déterminé par 3 paramètres : la précharge, la contractilité cardiaque, la postcharge.

- Précharge :

Elle correspond à la tension développée par les fibres myocardiques avant leur contraction en télé-diastole [13].

Il n'y a pas de consensus sur la définition mais on considère qu'en pratique clinique elle repose à la fois sur les dimensions du ventricule (diamètre, surface, volume) ainsi que sur les conditions de charge du ventricule (pression et contrainte transmuraux) en télé-diastole [14].

Elle repose sur la loi de Frank-Starling [15] selon laquelle l'augmentation du volume télé-diastolique est suivie de celle du VES en raison de l'accroissement du nombre de ponts actifs entre actine et myosine permettant une contraction plus importante.

Le volume télé-diastolique dépend de la pression de remplissage déterminée par le retour veineux (volume sanguin circulant, pression intra-thoracique et intra-abdominale et

résistance/élastance du veineux), la fonction diastolique du ventricule droit (compliance, ventriculaire, relaxation ventriculaire, état lusitrope du myocarde, diminution du calcium intracellulaire) et la contraction auriculaire.

La **volémie**, qui est son principal déterminant, est régulée par plusieurs mécanismes :

- **Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)**

La diminution de la PA amène une baisse de pression dans l'artériole afférente du glomérule conduisant à une activation du SRAA avec libération d'angiotensine II (ATII) et aldostérone, ce dernier stimulant la réabsorption de Na^+ et H_2O par le tube contourné distal permettant une augmentation de la volémie.

- **Hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine)**

Une diminution de la PA est détectée par les barorécepteurs du système baroreflexe à basse pression situés au niveau de la paroi des cavités cardiaques et des vaisseaux cardio-pulmonaires. Elle aboutit à une stimulation de la sécrétion d'ADH au niveau de la post-hypophyse sous contrôle de l'hypothalamus dont résulte une augmentation prédominante de la réabsorption de H_2O au niveau du tube collecteur entraînant finalement une augmentation de la volémie. L'effet inverse est possible. Elle possède par ailleurs une action vasoconstrictrice.

- **Peptide Atrial Natriurétique (ANP)**

Il s'agit d'une hormone sécrétée par les oreillettes en réponse à une augmentation de la précharge. Son action induit une augmentation de la natriurèse et de la perméabilité capillaire dont l'effet est une baisse de la volémie et *in fine* de la PA. Elle possède également une action vasodilatatrice.

- **Filtration capillaire**

La baisse de la pression capillaire induite par la diminution de PA entraîne une baisse de la filtration oncotique. Celle-ci entraîne un mouvement d'eau depuis le compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire induisant une augmentation ainsi la volémie.

- **Filtration glomérulaire**

Une diminution de la PA aboutit à une baisse de la filtration glomérulaire et ainsi à une diminution de l'excrétion de Na^+ et H_2O permettant une augmentation de la volémie.

- Contractilité cardiaque :

La contractilité, correspondant à la vitesse maximale de raccourcissement du muscle cardiaque, est un paramètre indépendant des conditions de charge et relatif à l'inotropisme cardiaque.

Ses déterminants sont multiples :

- Intrinsèques : notamment relatifs à l'existence d'une cardiopathie, facteur aggravant

- Extrinsèques : avec des mécanismes à la fois nerveux par régulation du système nerveux autonome, humoraux (catécholamines endogènes, NO...) et métaboliques (calcémie, kaliémie, natrémie, acidose).

- Post-charge :

Elle résulte de l'ensemble des forces qui s'opposent à l'éjection.

En pratique il s'agit de la pression aortique systolique, dépendant elle-même de l'impédance aortique liée à l'élasticité des gros vaisseaux et des résistances artérielles périphériques.

Ainsi une augmentation de la post-charge diminue le VES, jouant ainsi le rôle de rétrocontrôle négatif.

1.2.2.1.2. Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est déterminée par l'activité du nœud sinusal, lui-même médié par l'équilibre du système nerveux autonome. Celui-ci possède un effet chronotrope positif lié au système nerveux sympathique (centres bulbaires) et négatif lié au système nerveux parasympathique (centre cardio-pneumo-entérique bulbaire) qui est prédominant à l'état basal.

Le **système sympathique** agit par l'intermédiaire de la noradrénaline sur les récepteurs myocardiques. Il en résulte une augmentation de la perméabilité intracellulaire du sodium au niveau du tissu nodal accélérant l'apparition du potentiel d'action par élévation de la pente de dépolarisation diastolique spontanée.

Le **système parasympathique** a un effet antagoniste par l'intermédiaire de l'acétylcholine. Il favorise la sortie cellulaire du potassium entraînant une hyperpolarisation membranaire retardant l'apparition du potentiel d'action par diminution la pente de dépolarisation diastolique spontanée.

1.2.2.2. Résistances périphériques totales

La régulation des RPT est liée à la formule : $RPT = (8L\mu) / (\pi r^4)$

La longueur totale des vaisseaux est représentée par L.

La viscosité sanguine est représentée μ .

Le rayon est représenté par r et il s'agit du facteur prédominant des RPT en raison de sa variation avec une puissance 4.

1.2.2.2.1. Viscosité

L'augmentation de viscosité sanguine entraîne une augmentation des RPT.

Les facteurs déterminants la viscosité sanguine sont :

- Le taux élevé d'hématocrite responsable d'une HTA secondaire (notamment en cas de polyglobulie).

- La baisse de la vitesse d'écoulement dont la diminution augmente également la viscosité.

Cependant en pratique, le rôle de la viscosité dans les variations de PA est minime car ses variations physiologiques sont faibles.

1.2.2.2.2. Rayon vasculaire (r)

Le rayon vasculaire est le principal déterminant des RPT en raison de sa variation avec une puissance 4.

Il est majoritairement régulé par la vasomotricité des artérioles systémiques sous l'action des cellules musculaires lisses de la média. Il permet la répartition du débit cardiaque vers la circulation régionale selon leurs besoins métaboliques.

Il existe un tonus de base spontané des vaisseaux avec un certain degré de vasoconstriction. Celui-ci peut être modulé dans le sens d'une réduction du diamètre par vasoconstriction ou dans le sens d'une augmentation du diamètre par vasodilatation.

La régulation de la vasomotricité se fait à deux échelles à la fois locale et générale.

1.2.2.2.2.1. Régulation générale de la vasomotricité

- Régulation nerveuse :

Le système nerveux sympathique est responsable de la quasi-totalité de la régulation nerveuse de la vasomotricité. Les barorécepteurs à haute pression sont situés au niveau des sinus carotidiens et de la crosse de l'aorte. Les voies afférentes et les centres bulbaires sont les mêmes que dans le cadre de la régulation du débit cardiaque. Les mécanismes de contrôle sont aussi les mêmes (boucles réflexes, contrôle direct et intercentral). Les voies efférentes correspondent aux fibres centrales empruntant le faisceau bulbo-spinal puis les fibres pré-ganglionnaires puis post-ganglionnaires. Celles-ci sont destinées aux cellules musculaires lisses vasculaires sécrétant de la noradrénaline pour la plupart tandis que d'autres sécrètent de l'acétylcholine (à destination des muscles squelettiques et de la peau). Les récepteurs des cellules musculaires lisses sont activés par les fibres sympathiques noradrénergiques *via* des récepteurs α -1 adrénergiques vasoconstricteurs (*Figure 13*). Ainsi, une diminution de la PA, captée au niveau des barorécepteurs périphériques, entrainera une élévation du tonus sympathique. Cela conduit à une vasoconstriction et une accélération du rythme cardiaque par mise en route du baroreflexe permettant l'augmentation de la PA.

Le système nerveux parasympathique a un rôle mineur sur la vasomotricité, limité aux organes génitaux externes et aux glandes salivaires, alors qu'il a un effet chronotrope marqué au niveau myocardique.

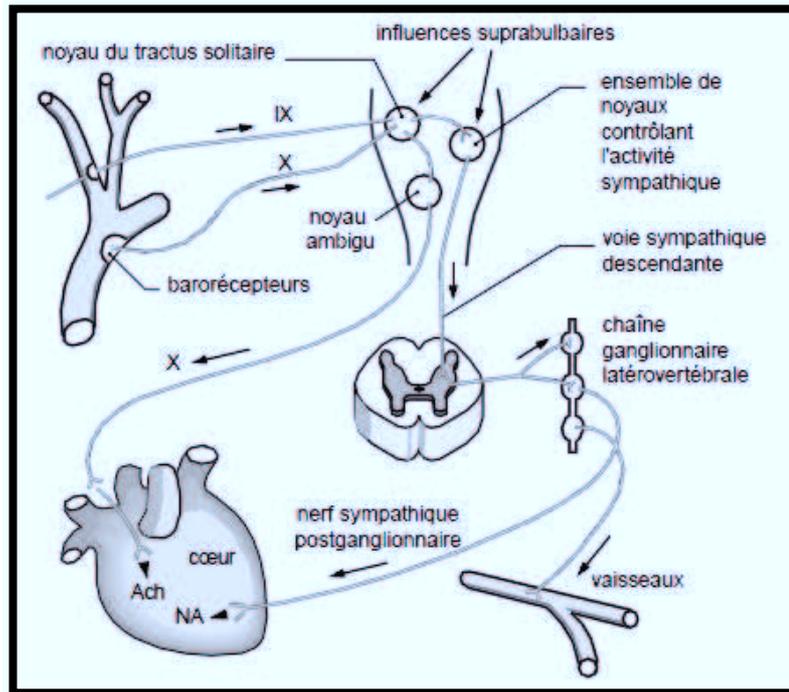


Figure 13. Voies de fonctionnement de l'arc baroreflexe. Ach : acétylcholine. NA : noradrénaline [10].

Il existe également des chémorécepteurs situés au niveau de la crosse aortique, du sinus carotidien et à l'origine de l'artère occipitale. Ils n'interviennent qu'en cas d'hypoxie ou d'hypercapnie importante ou en tant que réflexe à l'ischémie cérébrale.

- Régulation hormonale :

- Les **catécholamines circulantes**, l'adrénaline et la noradrénaline, sont sécrétées par la glande médullo-surrénale (dont l'origine embryologique est la même que celle des fibres post-ganglionnaires du système nerveux sympathique) sous l'impulsion d'une stimulation pré-ganglionnaire sympathique. La durée d'action de cette stimulation est plus longue (quelques minutes) que celle de la stimulation nerveuse directe (quelques secondes). Les catécholamines circulantes développent leurs effets sur deux types de récepteurs adrénergiques : α -1 vasoconstricteurs et β -2 vasodilatateurs. L'adrénaline agit sur les deux types de récepteurs et a une action vasodilatatrice à faible concentration (action β -2 prédominante) et vasoconstrictrice à forte concentration (action α -1 prédominante). La noradrénaline agit essentiellement sur les récepteurs α -1.
- Le **système rénine-angiotensine-aldostérone** est activé au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire rénal par deux mécanismes :
 - Une baisse de pression dans l'artériole afférente du glomérule.
 - Une baisse de natriurie de l'urine primitive responsable d'une sécrétion de rénine, enzyme protéolytique. Celle-ci convertit le précurseur inactif angiotensinogène en angiotensine 1 secondairement transformé en angiotensine 2 par le biais de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

(ECA) produite par les cellules endothéliales rénales. L'angiotensine 2 a principalement un effet vasoconstricteur artériolaire puissant permettant une augmentation importante des RPT. Elle aboutit également à la sécrétion d'aldostérone induisant la réabsorption de Na^+ et H_2O qui augmente la volémie. Elle possède aussi une action de stimulation du système nerveux sympathique et de l'ADH (Figure 14).

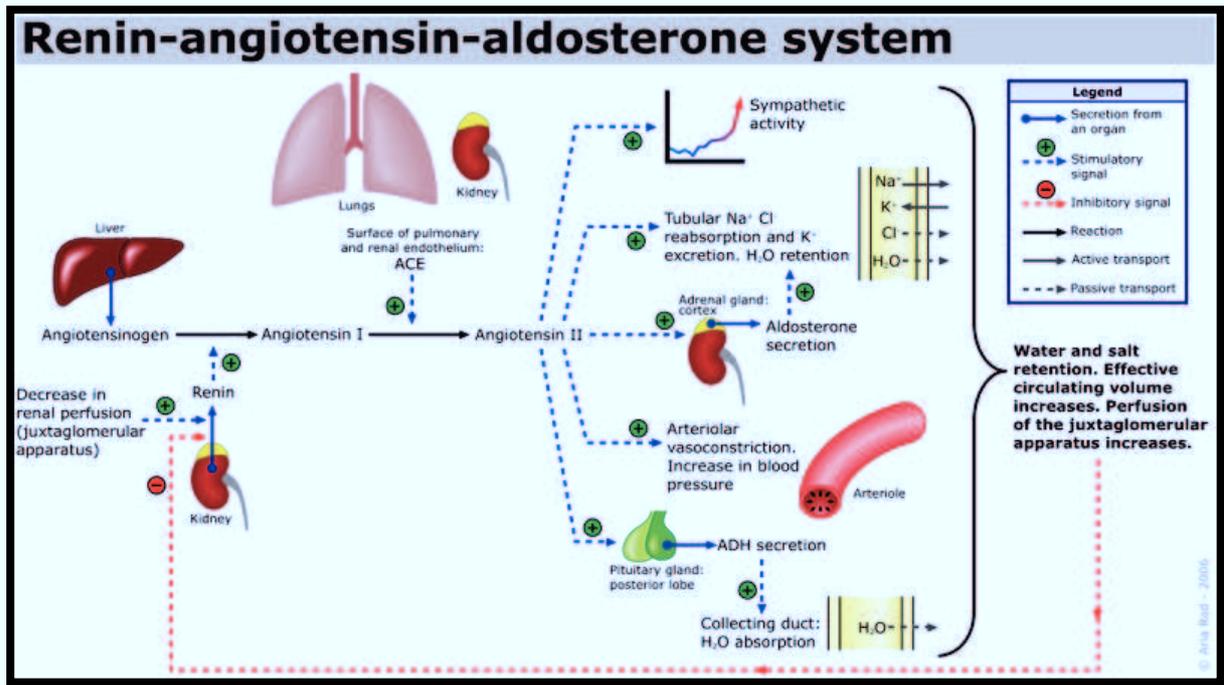


Figure 14. Mécanisme de fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone. D'après Guzmán F, Pharmacology Corner, 2009.

- L'**hormone antidiurétique** (ADH ou vasopressine) est sécrétée au niveau de la post-hypophyse sous le contrôle de l'hypothalamus. Elle a un effet vasoconstricteur d'action rapide et, comme vu précédemment, un effet de réabsorption d' H_2O plus lent. Son action est principalement modulée par le contrôle des barorécepteurs du système baroreflexe à basse pression situés au niveau de la paroi des cavités cardiaques et des vaisseaux cardio-pulmonaires. Leur étirement, sous l'effet d'une augmentation de volémie, entraîne une diminution de sécrétion de l'ADH et inversement.
- Le **peptide atrial natriurétique**, déjà décrit, est sécrété par les oreillettes en réponse à une augmentation de précharge et amène une vasodilatation entraînant la baisse des RPT. Il est doté également d'une action natriurétique et d'augmentation de la perméabilité capillaire.

1.2.2.2.2. Régulation locale de la vasomotricité

- Autorégulation par réflexe myogénique :

Il s'agit d'une adaptation automatique de la perfusion régionale par régulation de la pression au niveau de la microcirculation.

Il fait intervenir les cellules musculaires lisses via l'activation de canaux calciques sensibles à l'étirement. En réponse à une augmentation de la pression artérielle intra-luminale détectée par élévation de la tension pariétale se produit une entrée de calcium. Celle-ci induit une vasoconstriction de l'artériole de façon à ne pas répercuter l'augmentation de pression en aval.

Ce phénomène connu comme « effet Bayliss » [16] est surtout très développé au niveau rénal et cérébral. Il permet le maintien d'un débit constant dans une certaine gamme de PA.

- Vasoconstriction :

Plusieurs facteurs agissent localement en faveur d'une vasoconstriction : l'endothéline-1 (synthétisé par l'endothélium), la sérotonine (libérée par les plaquettes lors d'une lésion vasculaire) et l'hypothermie.

- Vasodilatation :

Différents facteurs entraînent une vasodilatation : l'hypoxémie, l'acidose, l'hypercapnie, l'hyperkaliémie et l'hyperthermie. A noter que l'effet de l'hypoxémie est inverse au niveau pulmonaire afin d'entraîner un effet shunt favorisant la perfusion des territoires mieux ventilés de manière à améliorer l'hématose.

Le NO (oxyde nitrique) est un gaz de demi-vie brève (quelques secondes) synthétisé par l'endothélium sous l'influence principale des forces de cisaillement vasculaires et d'autres substances chimiques (acétylcholine, histamine, bradykinine, VIP, substance P). C'est le principal vasodilatateur par un effet paracrine avec diffusion au niveau des cellules musculaires lisses sous-jacentes et stimulation de la production de GMPc par la guanylate cyclase soluble.

Les prostaglandines (PG) peuvent être vasodilatatrices (PGA_2 , PGE, PGI_2) ou vasoconstrictrices (PGF_2). Les PGA_2 et E_2 sont vasodilatatrices par inhibition de la sécrétion de rénine. La PGI_2 (prostacycline) a une action vasodilatatrice locale et générale, elle est sécrétée par l'endothélium vasculaire.

L'histamine induit une vasodilatation artériolaire locale par les récepteurs H_2 et possède une action vasoconstrictrice locale veinulaire par les récepteurs H_1 .

1.2.2.3. Autres systèmes de régulation

Il existe par ailleurs des systèmes annexes de régulation tensionnelle :

- Variabilité immédiate :

Elle est liée à de multiples facteurs : l'orthostatisme, l'environnement ou encore l'effort. Cette variabilité donne lieu à des modifications tensionnelles dont l'importance dépend à la fois de la nature du stimulus mais aussi de nombreux autres paramètres pouvant influencer sa perception mais aussi sa réponse.

- Variabilité circadienne :

On constate une baisse nocturne d'environ 15% de la PA débutant 2 heures après l'installation du sommeil ainsi qu'une réascension avant le réveil. Elle existe à la fois chez les sujets normotendus et hypertendus et s'accompagne souvent de modifications hémodynamiques et neuro-humorales.

1.2.2.4. Mise en jeu des systèmes de régulation

Les différents systèmes de régulation décrits plus haut sont mis en jeu avec un délai d'action et une durée variables qui sont résumés dans la *Figure 15*.

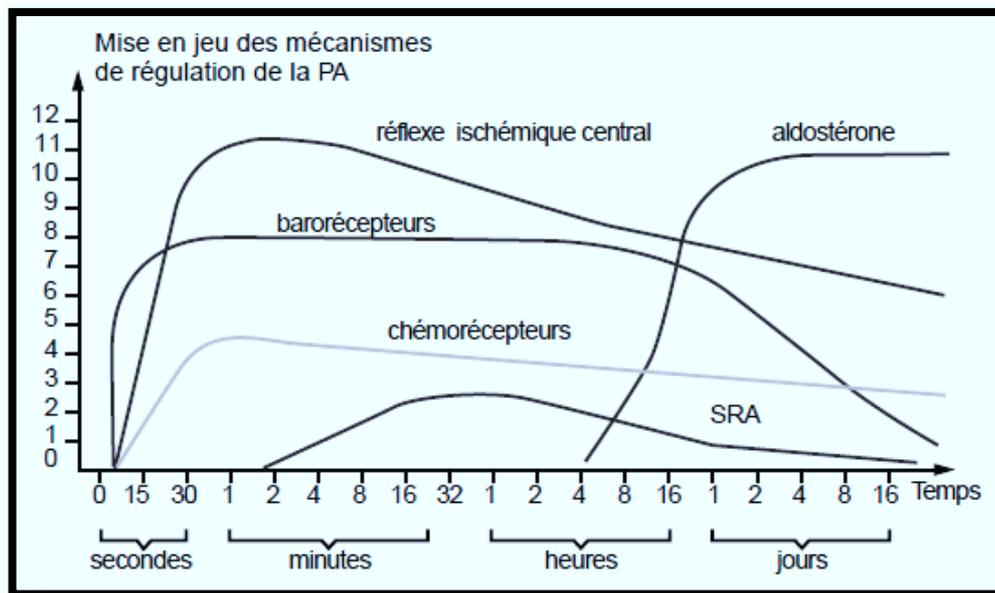


Figure 15. Mise en place et délais d'action des mécanismes de régulation de la pression artérielle [10].

1.2.2.4.1. Court terme

La régulation se fait rapidement, de l'ordre de 3 minutes mais l'action est courte (quelques jours). Il s'agit principalement des mécanismes nerveux par stimulation des centres vasomoteurs dépendant des barorécepteurs, de chémorécepteurs et du reflexe ischémique central.

1.2.2.4.2. Moyen terme

Elle est essentiellement le fait de l'action de l'angiotensine 2, de l'ADH et de l'effet tension-relaxation.

L'effet tension-relaxation est un ajustement passif du lit vasculaire avec une tension pariétale inversement proportionnelle à la PA. Ce mécanisme agit surtout au niveau du compartiment veineux pour des modifications rapides de la volémie.

1.2.2.4.3. Long terme

La régulation sur le long terme est majoritairement rénale.

C'est en effet le seul système efficace sur les perturbations chroniques par mise en route du SRAA et modification de la volémie. L'aldostérone est la dernière hormone à se mettre en place.

La mise en jeu de la diurèse est un phénomène passif proportionnel à la pression dans le capillaire glomérulaire.

1.3. Rigidité artérielle

1.3.1. Physiopathologie

Le remodelage artériel désigne toute modification, à la fois structurale et fonctionnelle, survenant au cours de processus physiologique ou pathologique.

Il implique 4 processus cellulaires : croissance, migration cellulaire, production ou dégradation de la matrice extra-cellulaire et apoptose. Ces processus dépendent d'interactions dynamiques entre facteurs de croissance produits localement, substances vasoactives et stimuli hémodynamiques (*Figure 16*) [17, 18].

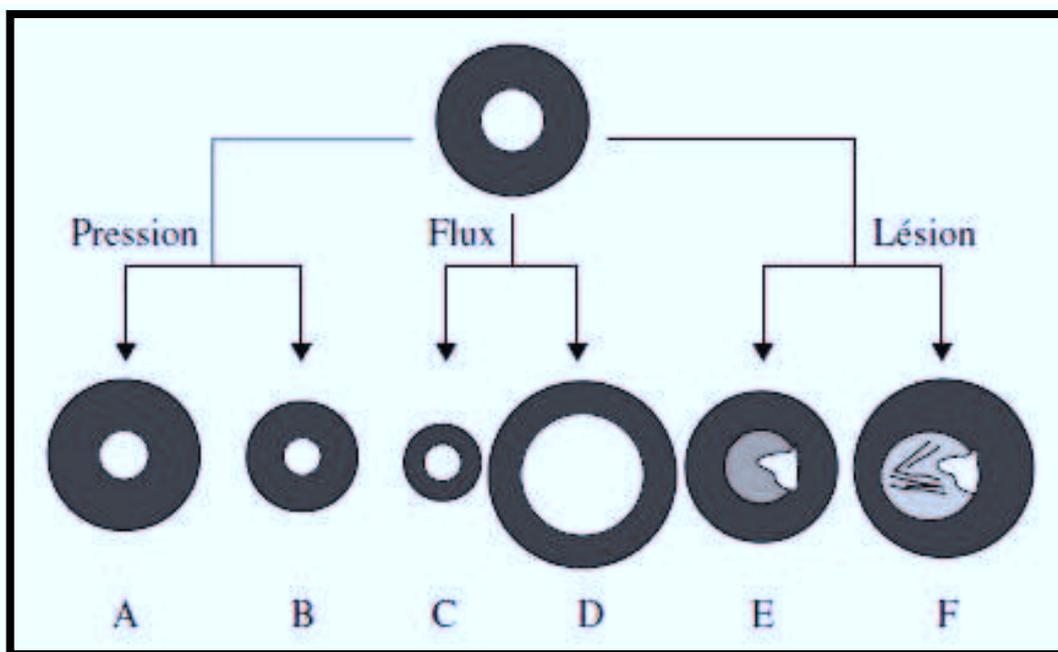


Figure 16. Différents types de remodelages artériels pathologiques. A : Remodelage hypertrophique (typique de l'HTA) B : Remodelage eutrophique (réduction de la lumière artérielle) C : Hypotrophique D : Hypertrophique concentrique (C et D représentent successivement l'adaptation du flux artériel chronique en cas de diminution ou d'augmentation.) E : Hyperplasie intimale (resténose post-angioplastie) F : Athérosclérose avérée (E et F représentent les remodelages de l'athérosclérose) [19].

Les grosses artères viscoélastiques ont des propriétés d'amortissement qui dépendent étroitement des 3 composants que sont : le collagène, l'élastine et les cellules musculaires lisses. Sous l'effet notamment de l'HTA, de l'âge, de phénomènes inflammatoires pariétaux et l'athérosclérose, les artères vont perdre leurs propriétés viscoélastiques et devenir rigides.

Au cours de ces situations, soit physiologiques (par le vieillissement), soit pathologiques, on retrouve des mécanismes semblables bien qu'indépendants.

Il se crée alors un remodelage intéressant la paroi artérielle (intima et média), adaptatif et destiné à maintenir une contrainte pariétale constante.

Un déséquilibre de la balance entre l'élastine, vecteur de souplesse des artères, et le collagène, responsable de la solidité des parois, qui tend alors à devenir prépondérant se produit. Ces principaux facteurs se potentialisent entre eux, concourant à précipiter la rigidification artérielle.

Il existe également une dysfonction endothéliale caractérisée par la libération au niveau de l'endothélium de radicaux libres oxygénés dont l'effet annihile l'action vasoprotectrice et anti-inflammatoire du NO. Cela a pour conséquence une réorientation de la fonction endothéliale vers un caractère pro-thrombogène et pro-inflammatoire dont la responsabilité a été mise en évidence par Touyz concernant les complications cardiovasculaires et cérébrales [20].

Cette situation de rigidité artérielle conduit à une altération de la fonction d'amortissement et de stockage des gros vaisseaux. Une proportion de sang prépondérante sera éjectée en systole tandis qu'un plus faible volume de sang sera rendu en diastole avec pour conséquence une augmentation de la PAS, une diminution de la PAD dont résulte une augmentation de la PP.

1.3.2. Facteurs favorisants

1.3.2.1. Âge (artériosclérose)

L'élastine et le collagène ont des proportions qui sont soumises à un renouvellement permanent mais qui restent stables à l'état basal en raison d'un équilibre entre production et dégradation.

L'élastine, qui est une protéine fibreuse, insoluble et extrêmement stable, représente 90% du contenu des fibres élastiques. Sa demi-vie est de 70 ans, ce qui en règle générale lui permet d'assurer ses fonctions durant toute la vie du sujet [21].

Cependant, l'élastogénèse initiale s'arrêtant après l'adolescence, toute altération subie deviendra permanente. L'élastine, tout comme les autres composants des fibres élastiques, est dégradée par les élastases qui sont des enzymes protéolytiques appartenant notamment à la classe des métalloprotéases matricielles (MMPs : matrix metalloproteinases). Leur activité est elle-même modulée par des inhibiteurs tissulaires (TIMP) qui limite la dégradation des fibres élastiques [22].

Au cours du vieillissement il existe un dérèglement de la balance protéases/inhibiteurs en faveur d'une augmentation de l'activité de l'élastase et d'une diminution du rapport élastine/collagène.

Macroscopiquement, la paroi des gros vaisseaux, apparaissant plus rigide et moins élastique [23].

Microscopiquement, les anomalies concernent surtout la média et le tissu conjonctif sous-intimal. La média est le siège d'un épaissement avec infiltration par des macrophages et des cellules mononuclées associé à une hypertrophie du muscle lisse.

On retrouve au sein de l'intima des plaques fibreuses majoritairement constituées de collagène ainsi que l'infiltration de cellules immunitaires. Il existe ainsi une dysfonction endothéliale associée tendant vers un profil pro-thrombogène et pro-inflammatoire lié à une perméabilité endothéliale accrue responsable de rétention de constituants sanguins au niveau sous-endothélial.

La matrice extra-cellulaire de l'artère est le siège d'une élévation du ratio collagène/élastine avec d'une part des fibres d'élastine fragmentées et en nombre diminué et un collagène dont la proportion est augmentée et la structure dénaturée.

Ainsi le vieillissement artériel, autrement appelé artériosclérose, est principalement le fait d'une diminution inéluctable du taux en élastine des artères de gros calibre, débutant sur la média, principalement responsable d'une dilatation et touchant les artères de manière diffuse.

1.3.2.2. Athérosclérose [5]

L'athérosclérose est une maladie dégénérative dont la physiopathologie repose sur un processus inflammatoire chronique.

Sa physiopathologie est liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires (macrophages dérivés des monocytes circulants et lymphocytes T) et les éléments cellulaires de la paroi artérielle. Elle conduit à un processus réactionnel cicatriciel de la paroi artérielle impliquant les cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaires.

Au final, cela aboutit à la formation de lésions complexes qui, contrairement à l'artériosclérose, conduisent à un rétrécissement du calibre artériel. Celui-ci peut devenir sténosant et a une topographie préférentielle au niveau des zones où le flux sanguin est le plus turbulent, notamment sur les bifurcations artérielles.

Le processus initial déclenchant l'athérosclérose est l'accumulation sur l'endothélium de lipoprotéines de faible densité (LDL-c) de manière passive et proportionnellement à leur taux sérique. L'infiltration progressive de LDL-c va conduire à une oxydation dont les cellules endothéliales vont se prémunir par déclenchement d'une réaction inflammatoire avec recrutement de cellules macrophagiques nécessaires à l'évacuation de ces dépôts hautement cytotoxiques.

Cependant, la répétition de ce processus physiologique conduit à l'apparition de cellules spumeuses, cellules macrophagiques saturées en cholestérol, qui pérennisent la réaction inflammatoire en recrutant des lymphocytes T et en sécrétant des facteurs de croissance.

Ce processus conduit à la migration vers la média de cellules musculaires lisses dégradant la matrice extra-cellulaire et proliférant à ses dépens avec sécrétion à la fois de collagène, d'élastine et de protéoglycanes. Cela mène à une stabilisation de la plaque d'athérome par formation d'une chape fibreuse.

L'American Heart Association (AHA) classe les lésions d'athérosclérose en six stades [24] :

- Lésions de type I ou lésions initiales :

On constate ces lésions chez l'enfant, l'adolescent ou chez l'adulte résistant à l'athérosclérose. Il s'agit de l'infiltration dans l'intima de cellules spumeuses favorisant l'adhésion des monocytes à l'endothélium. L'évolution est progressive vers le stade II.

- Lésions de type II ou stries lipidiques :

L'accumulation dans la couche sous-endothéliale de l'intima de macrophages spumeux contenant des dépôts lipidiques (esters de cholestérol principalement, cholestérol et phospholipides) forment des lésions appelées stries lipidiques. Les cellules musculaires lisses peuvent également posséder quelques dépôts. Ces lésions sont principalement retrouvées avant l'âge d'un an puis diminuent avant de se développer à nouveau à l'adolescence jusqu'à représenter deux tiers des sujets de 10 à 15 ans. L'évolution vers le stade ultérieur dépend principalement du taux de lipoprotéines athérogènes et de la PA.

- Lésions de type III ou pré-athéromateuses :

Il s'agit de lésions infracliniques caractérisées par l'apparition de dépôts lipidiques extracellulaires plus nombreux et plus localisés que dans le stade II. La matrice extracellulaire est remplacée par des protéoglycanes et des fibres puis les cellules musculaires lisses sont repoussées en position intimale.

- Lésions de type IV ou athéromateuses :

La confluence des dépôts lipidiques extracellulaires forme un core lipidique. La matrice extracellulaire est grandement désorganisée avec dispersion des cellules musculaires lisses, des fibres et une concentration de cellules inflammatoires macrophagiques autour de la lésion. Ces anomalies apparaissent entre 20 et 30 ans.

- Lésions de type V ou fibro-athéromateuses :

Il s'agit de la lésion typique de l'athérosclérose qui apparaît après 40 ans. Une chape fibreuse, riche en collagène et en cellules musculaires lisses, entourant le centre nécrotique est produite par l'intima et permet la stabilisation de la lésion. Sur des artères plus petites cela peut provoquer un rétrécissement hémodynamiquement significatif.

- Lésions de type VI dites compliquées :

Elles sont responsables de la majorité des événements aigus et surviennent essentiellement après 40 ans. Leur aspect peut être différent : une simple perte de la couche endothéliale ou une érosion qui peut être superficielle ou profonde avec mise en contact du centre nécrotique avec la circulation sanguine. Les réactions peuvent aller de l'initiation d'un processus thrombotique par agrégation plaquettaire dont le risque est dominé par l'occlusion de la lumière artérielle, jusqu'à la possibilité d'un embolie crurorique ou de cholestérol en aval de la lésion. La présentation peut aussi être caractérisée par une hémorragie ou un hématome intra-plaque.

L'athérosclérose est donc une maladie inflammatoire de son initiation au déclenchement des complications [25]. Initialement à visée protectrice afin de favoriser l'évacuation des dépôts lipidiques oxydés par des cellules macrophagiques et secondairement à visée stabilisatrice par recrutement de nouvelles cellules inflammatoires et de cellules musculaires lisses afin d'isoler le centre nécrotique par une chape fibreuse.

Et dans un dernier temps à visée involontairement pathologique par emballement de la réaction inflammatoire et du déséquilibre entre l'activité de synthèse et de protéolyse du collagène conduisant à une déstabilisation de la chape fibreuse.

L'athérosclérose est également un facteur de rigidité artérielle. Blacher et *al.* ont mis en évidence le lien entre la présence et l'extension d'une athérosclérose avec l'élévation de la VOP qui est le reflet de la rigidité artérielle [26].

La rigidité artérielle entraîne une élévation de la PP qui peut être à la fois la conséquence d'une athérosclérose mais qui la favorise également dans un second temps par la dysfonction endothéliale qu'elle induit. (*Figure 17*)

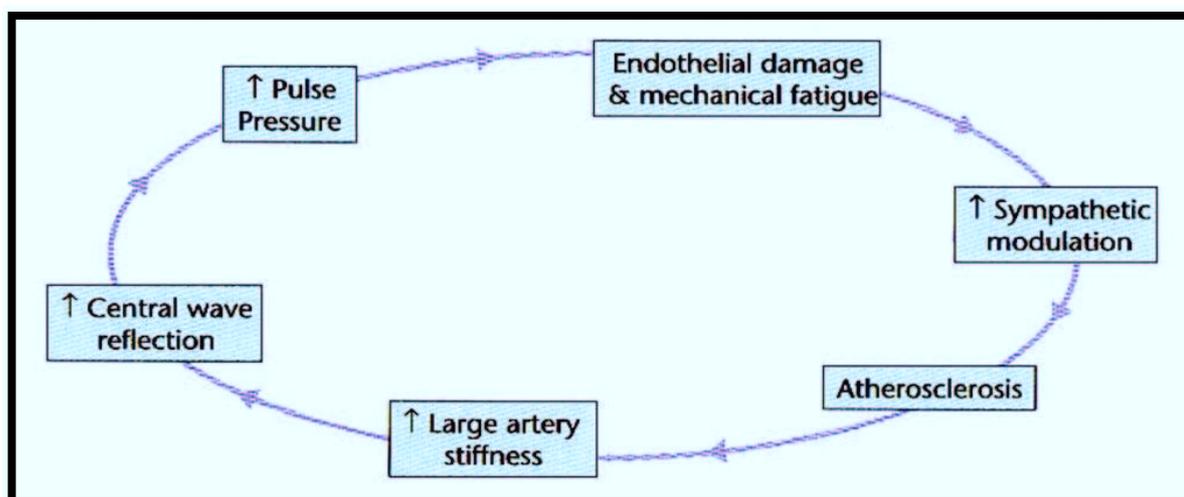


Figure 17. Implication de l'athérosclérose dans la rigidité artérielle. D'après Dart et al. JACC, 2011.

L'athérosclérose est principalement le fait d'une accumulation de dépôts lipidiques contenus par l'installation d'une réaction inflammatoire impliquant macrophages et remodelage au sein de l'intima.

Elle évolue vers la formation de plaques lipidiques focales qui aboutissent à une réduction du calibre artériel.

L'ensemble des étapes de l'athérosclérose allant des stries lipidiques initiales à une athéromatose à risque est résumé dans la *Figure 18*.

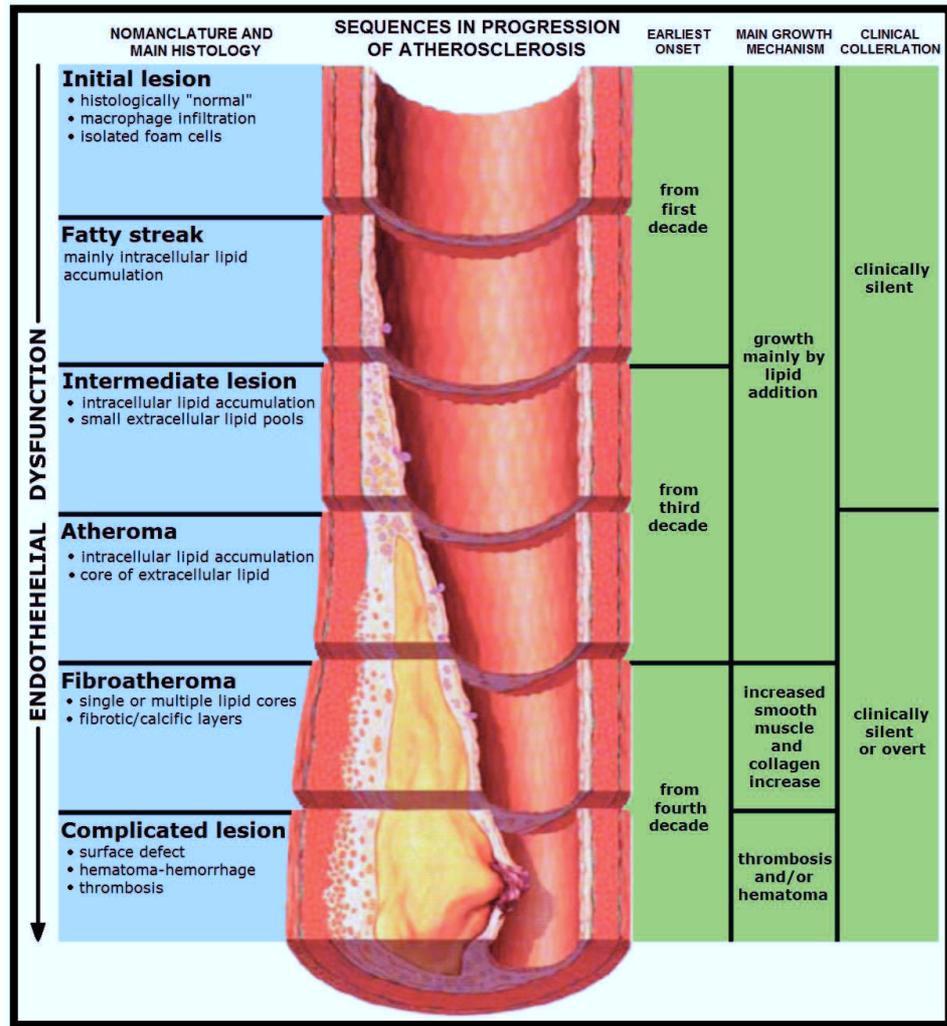


Figure 18. Evolution anatomopathologique de l'athérosclérose [27].

1.3.2.3. Hypertension artérielle

L'HTA est un facteur majeur et indépendant d'évolution vers une rigidité artérielle des gros vaisseaux. Celle-ci est atténuée par le traitement médical, uniquement en cas de contrôle de la PA [28].

Dans une analyse de la cohorte de Framingham, Kaess et al. [29] ont observé que la rigidité aortique était significativement associée à la PAS sept ans après mais que la PAS n'était pas associée à la VOP sept ans plus tard, ainsi la rigidité aortique apparaîtrait plutôt comme une cause qu'une conséquence de l'HTA.

Dans un sens comme dans l'autre sur le plan physiopathologique, l'HTA entraîne un cercle vicieux vers la rigidité artérielle, celle-ci favorisant l'élévation des pressions systoliques, elles-mêmes responsables d'une rigidification artérielle.

Les modifications histologiques sont proches de celles mises en jeu au cours du vieillissement. Il y a majoritairement, du fait des contraintes mécaniques systoliques, une augmentation de la

synthèse de matrice extracellulaire et de collagène constitutionnellement déficient. Cependant il n'y a pas de modification significative dans la proportion d'élastine qui subit par ailleurs une altération par fractionnement [22]. Il existe également au sein de l'artère des processus délétères au niveau des autres tuniques : les cellules musculaires lisses tendent à une certaine hypertonie associée à des modifications à type d'hypertrophie et d'hyperplasie. Là encore il apparaît une dysfonction endothéliale avec des anomalies dans l'utilisation du NO.

L'HTA est principalement le fait d'une augmentation du taux de collagène dans les artères de gros calibre.

1.3.2.4. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est connue pour être responsable d'une augmentation importante du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire [30] au point que les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique (IRC) meurent plus souvent des complications cardiovasculaires que de la progression vers l'IRC terminale [31].

Le développement d'une rigidité artérielle dans cette population a été bien étudié et il est désormais acquis que l'insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant d'augmentation de la rigidité artérielle bien que cette population soit souvent touchée par une prévalence plus importante d'HTA et d'hypercholestérolémie. Cela a notamment bien été démontré par Blacher et *al.* à la fin des années 1990 chez l'insuffisant rénal terminal [32, 33].

Mourad et *al.* ont démontré que la rigidité artérielle (évaluée par la VOP carotido-fémorale) évoluait de manière proportionnelle à la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénal. Ce phénomène est observé dès le stade d'IRC modérée et de manière indépendante des autres facteurs de risque, notamment l'âge et la PA [34].

Les mécanismes pathogéniques en jeu sont variés là aussi mais encore mal élucidés. On observe des phénomènes de calcifications dont la responsabilité est imputée à l'hyperparathyroïdie secondaire, l'hyperphosphatémie, l'élévation des produits phosphocalciques et l'augmentation des concentrations en vitamine D [35]. (*Figure 19*)

Des études expérimentales chez des patients urémiques retrouvent un épaississement de la média lié à une accumulation de collagène aux dépens de l'élastine dans la matrice extracellulaire [36].

Le rôle de la redistribution sanguine, l'accumulation des produits finaux de glycation non-enzymatique (AGE) et d'inhibiteur de la synthèse de NO ainsi que le stress oxydatif ont également été évoqués [37].

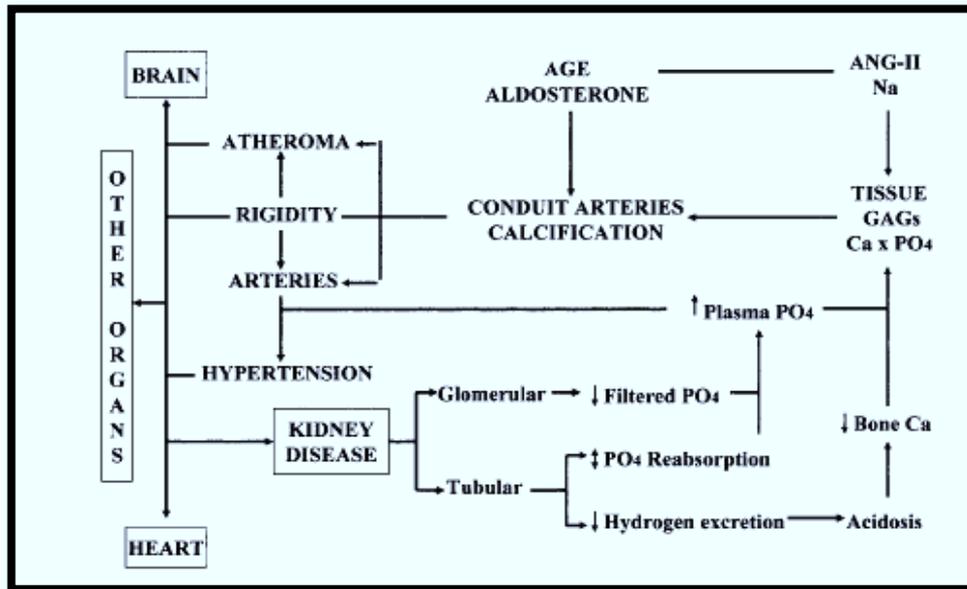


Figure 19. Etapes physiopathologiques impliquées dans la calcification artérielle chez l'insuffisant rénal chronique, d'après Safar et al. *Hypertension*, 2004 [38].

1.3.2.5. Diabète

Le diabète est un autre facteur de risque indépendant de rigidité artérielle [39, 40]. Ce lien est proportionnel au niveau glycémique et les altérations existent déjà chez des sujets au stade d'intolérance au glucose et même chez des enfants sains nés de parents diabétiques [41].

Gordin et al. ont démontré que la valeur de la glycémie était corrélée avec la VOP donc la rigidité artérielle [42].

De plus, le diabète conduit à un vieillissement artériel précoce et favorise l'HTA, facteurs indépendant et synergique de développement d'une rigidité artérielle.

Les modifications sont liées à une dysfonction endothéliale et à une augmentation de l'épaisseur artérielle. Elle est liée sur le plan microscopique à l'existence des AGE conduisant à des ponts inter et intra-moléculaires entre le collagène et l'élastine responsables de l'élévation du stress oxydant et de la rigidité vasculaire [17].

Par ailleurs, il existe également une activation locale du SRAA par expression du récepteur à l'angiotensine 1 conduisant à des effets délétères pro-collagéniques, accélérateurs de la production de radicaux libres, inhibiteurs de la synthèse d'élastine, vasoconstricteurs et pro-inflammatoires via l'angiotensine 2.

1.3.2.6. Inflammation

L'inflammation est un mécanisme clé dans la physiopathologie de nombreuses altérations vasculaires. Elle semble jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose [43] ainsi que dans l'HTA.

Ainsi, par le biais de médiateurs pro-inflammatoires tels que les molécules d'adhésion, les chémokines, les facteurs de croissance, l'head shock protein, l'endothéline-1 ou l'angiotensine elle pourrait être impliquée dans l'initiation et le développement de perturbations endothéliales, notamment en détériorant la capacité de sécrétion du NO.

CRP marqueur :

La majorité des facteurs de risque habituels n'est pas retrouvée chez la moitié des patients présentant une manifestation cardiovasculaire [44] ouvrant la voie à la recherche de nouveaux marqueurs tels que la protéine C-réactive ultra-sensible (hsCRP), la lipoprotéine « a », l'homocystéine ou encore le fibrinogène.

La CRP, synthétisée par le foie sous la dépendance de l'IL-6 est un marqueur de l'inflammation fiable et accessible qui a pris de l'ampleur ces dernières années dans l'exploration de la pathologie cardiovasculaire mais dont l'intérêt est encore débattu. L'hsCRP permet d'en détecter une élévation infime, en-deçà de la limite normale (<5mg/L).

CRP acteur :

Torzewski et *al.* ont montré que la CRP pouvait être retrouvée en immunohistochimie sur la paroi des plaques d'athéromes où elle semble être impliquée dans la formation des cellules spumeuses [45].

La CRP aurait par ailleurs une action directe sur l'endothélium visant à inhiber la production de NO dans les cellules endothéliales. Celle-ci entraîne une vasoconstriction et une production accrue d'endothéline-1 responsables d'une augmentation de la PA mais également de l'installation d'un stress oxydatif avec état pro-thrombogène et pro-inflammatoire [46].

Elle pourrait également agir comme un facteur pro-athérosclérotique par augmentation de la production de récepteur à l'angiotensine 1 [47].

CRP et HTA :

Il semble exister une relation entre CRP et HTA. Ainsi, Sesso et *al.* ont démontré que chez 20525 femmes indemnes d'HTA, le risque relatif (RR) de développer une HTA était proportionnel au quartile de dosage du hsCRP [48].

CRP et rigidité artérielle :

La CRP semble être enfin un marqueur de la rigidité artérielle. En 2004, Yasmin et *al.* [49] ont étudié la VOP de 427 patients en excluant ceux porteurs d'une pathologie cardiovasculaire, d'un diabète, d'une hypercholestérolémie ou prenant des traitements. La CRP était significativement corrélée avec la VOP aortique et brachiale, mais également avec les pressions périphériques et pulsées. Néanmoins le biais principal de cette étude concerne sa population qui est composée de 40% de patients porteurs d'une HTA qui est assimilée, comme

nous l'avons vu, à un état inflammatoire relatif pouvant à lui seul être responsable d'une élévation de la CRP.

Duprez et *al.* [50] ont mis en évidence le lien entre une élévation de l'hsCRP et la rigidité des artères de grand calibre chez 391 sujets asymptomatiques.

De même, Vlachopoulos et *al.* ont réalisé une étude randomisée en double aveugle portant sur 100 patients sans antécédents particuliers ni facteur de risque cardiovasculaire et ont comparé un bras où les sujets recevaient un vaccin contre *Salmonella Typhi* et un autre où les sujets recevaient du sérum salé. La VOP et les paramètres inflammatoires étaient mesurés. La vaccination était associée à une augmentation statistiquement significative de la rigidité artérielle corrélée à une élévation significative de la CRP [51].

CRP et pronostic :

L'étude prospective de Danesh et *al.* en 2000 montre qu'un taux basal de CRP élevé (> 2,4 mg/L) est corrélé avec les événements coronariens futurs, même après ajustement aux facteurs de risque classiques, ce qui corrobore les résultats des études similaires antérieures [52].

London et *al.* ont démontré qu'il existe une relation inverse entre le taux de CRP et l'amélioration du profil tensionnel associé à une amélioration de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et de la VOP chez des patients hémodialysés [53].

L'inflammation semble donc être un « marqueur » de l'atteinte vasculaire dans la formation de l'athérome et la rigidité artérielle mais son rôle en tant qu'« acteur » dans les processus pathogéniques, au sein d'une paroi vasculaire siège d'un processus inflammatoire, doit encore être précisé.

1.3.3. Implications pronostiques

L'augmentation de la rigidité artérielle est responsable d'une élévation de la PP. Elle est liée à l'augmentation de la PAS et à la diminution de la PAD en raison du phénomène de réflexion de l'onde de pouls qui se produit précocement au niveau des gros vaisseaux. Cette augmentation de la PP aggrave l'athérosclérose par la dysfonction endothéliale dont elle est responsable.

Par ailleurs, l'élévation de la PAS entraîne une augmentation de la postcharge, favorisant l'hypertrophie cardiaque tandis que la baisse de la PAD entraîne une diminution de la pression de perfusion des artères coronaires.

La rigidité artérielle est donc source d'HTA systolique, d'HVG, de coronaropathie, d'arythmie et d'insuffisance cardiaque mais également d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'insuffisance rénale.

La littérature va dans ce sens en montrant que la rigidité artérielle est un marqueur prédictif d'événements cardiovasculaires majeurs : AVC fatals, infarctus du myocarde (IDM) et mortalité cardiovasculaire à la fois dans la population générale [54], chez l'hypertendu [55-57] et l'insuffisant rénal chronique [31].

Nous reviendrons sur les implications pronostiques particulières de la VOP plus tard.

1.3.4. Exploration

Il existe différentes méthodes d'exploration de la rigidité artérielle :

1.3.4.1. Pression pulsée

Ces dernières années la PP (PAS-PAD) a pris une place croissante dans l'évaluation du risque cardiovasculaire en raison de la constatation de sa corrélation avec la mortalité par événements cardiovasculaires, notamment mis en exergue par la méta-analyse de Gasowski en 2002 [58].

Cette valeur prédictive semble prédominante chez les sujets de plus de 55 ans, proportionnellement à l'âge et chez ceux porteurs de comorbidités ou de facteurs de risque cardiovasculaires [59].

La PP brachiale (BPP) combine les imperfections des 2 composantes de la PA. Bien que les recommandations « European Society of Hypertension / European Society of Cardiology » (ESH/ESC) de 2007 [60] la citent comme un facteur de risque cardiovasculaire, contrairement aux recommandations de l'HAS 2005, aucune valeur seuil n'a été établie permettant de séparer les valeurs normales et anormales selon la catégorie d'âge. Pour autant, alors qu'une PP normale se situe entre 30 et 40 mm Hg, un seuil de l'ordre de 50 à 55 mm Hg a été proposé [61].

La mesure non invasive de la PP centrale (CPP), prenant en compte le phénomène d'amplification entre les artères périphériques et l'aorte, pourrait fournir un indice plus fiable du risque cardiovasculaire que la BPP [62].

A l'heure actuelle, la classification repose toujours sur la PAS et la PAD et la place de la PP est surtout d'identifier les patients à risque, notamment chez les sujets âgés.

1.3.4.2. Méthode régionale

- Vélocité de l'onde de pouls :

Nous avons vu que l'onde de pression aortique était la somme de l'onde incidente conséquence de l'éjection systolique et des ondes de réflexion, créées majoritairement en périphérie au niveau des artérioles résistives. Chez le sujet sain, l'onde incidente étant amortie par l'élasticité des gros troncs artériels (GTA), l'onde de réflexion induite parvient tardivement au niveau aortique au cours de la diastole. Cela permet de garder une PAD adéquate favorisant la perfusion coronaire se faisant en diastole.

La vitesse de propagation de l'onde de pouls est étudiée entre 2 sites artériels « pulsatiles », permettant d'estimer la rigidité du tronçon concerné. La mesure directe de la rigidité aortique, segment de prédilection, n'étant pas possible, le recueil de la VOP « carotido-fémorale » prend ainsi tout son sens.

La méthode de référence pour sa mesure est la tonométrie d'aplanation.

Cette mesure peut également être réalisée par doppler ultrasonore, généralement entre l'artère radiale au niveau du poignet et l'artère carotidienne. Mais cette méthode n'a pas été validée car il s'agit d'une estimation de la rigidité au niveau d'artères périphériques et non centrale.

- Analyse de l'onde de pouls :

La tonométrie permet également l'analyse de l'onde de pouls par le recueil de la courbe de PA centrale qui renseigne sur d'autres indices de rigidité artérielle tels que la CPP, l'index d'augmentation (Aix) et la pression d'augmentation (AP) sur lesquels nous reviendrons plus tard.

- Index de pression systolique (IPS) :

Il s'agit d'une méthode classique de dépistage d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Elle utilise le rapport entre la PA prise au niveau de la cheville et du bras à l'aide d'un appareil doppler. Les normes se situent dans une fourchette comprise entre 0,9 à 1,2. Un index inférieur à 0,9 signe une AOMI tandis qu'un index supérieur 2 est évocateur d'une rigidité artérielle des artères des membres inférieurs. Là encore, l'information fournie ne renseigne que sur la compliance des artères des membres inférieurs.

- Impédance bioélectrique :

Cette méthode consiste en l'évaluation de la conductivité de la propagation du sang dans les gros troncs artériels en analysant le signal d'impédancemétrie recueilli après application d'un faible courant à fréquence élevée. La VOP est déduite de la vitesse de l'onde d'impédance entre le thorax et la cuisse. L'avantage de cette méthode par rapport à la tonométrie est le caractère non-opérateur dépendant [63].

1.3.4.3. Méthode locale

L'échographie explore de manière fine les artères périphériques, notamment les carotides et les artères des membres inférieurs. Elle offre par exemple la possibilité de mesurer la compliance artérielle.

La méthode d'échotracking permet l'estimation directe de la rigidité artérielle locale à partir de la mesure du diamètre diastolique et de sa variation systolo-diastolique. Elle est la seule méthode qui quantifie de manière non-invasive l'élasticité de la paroi artérielle (module élastique de Young), la relation entre l'épaisseur intima-média, les propriétés élastiques ou encore l'influence du remodelage sur la distensibilité artérielle [64].

La mesure de ces ondes de distension artérielle accompagnée de la synchronisation avec l'électrocardiogramme (ECG), permet également le calcul de la VOP. L'application de deux sondes doppler, l'une par voie supra-sternale en regard de la crosse de l'aorte et l'autre par voie ombilicale en regard de l'aorte terminale a l'avantage de fournir une mesure de la VOP spécifique de l'aorte dans son intégralité, sans perturbation par la prise en compte d'artères adjacentes.

Son utilité a été démontrée dans l'estimation de la valeur prédictive de la rigidité aortique chez des sujets diabétiques mais les limites étaient l'imprécision dans la détermination du pied de l'onde et dans la position du volume d'échantillonnage [40]. Malheureusement l'utilisation à but épidémiologique de l'échotracking est freinée par l'expertise et le temps nécessaire à la réalisation des acquisitions.

1.4. HTA [60]

1.4.1. Epidémiologie

En 2007, 10,5 millions de personnes bénéficiaient d'un remboursement pour un traitement antihypertenseur [65] ce qui correspond à 20% de la population française. L'HTA représente 14% des consultations en médecine générale [66].

On estime que 31% des personnes de 18 à 74 ans sont porteurs d'une HTA [67]. Elle est plus fréquente chez les hommes (34%) que chez les femmes (28%) et la moitié des hypertendus ignore qu'elle en est atteinte (absence de dépistage, oubli de l'information, non communication du diagnostic). Parmi les patients hypertendus traités, près de la moitié garde une PA non contrôlée.

Dans la plus grande méta-analyse de données observationnelles disponible à ce jour (61 études et presque un million de sujets sans maladie cardiovasculaire dont 70% étaient Européens) [68] la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont une relation continue avec la PAS et la PAD. Cette relation est plus serrée avec le risque d'AVC qu'avec le risque d'évènements coronaires le classant ainsi comme l'évènement le plus pression-dépendant [69].

Par ailleurs, cette relation graduelle et indépendante est retrouvée dans l'insuffisance cardiaque, l'AOMI et l'IRC terminale [70-73].

L'HTA a été classée comme la première cause de décès dans le monde dans un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 [74].

1.4.2. Classification

1.4.2.1. Hypertension systolo-diastolique

La classification de l'hypertension est depuis des années fondée sur des valeurs seuils de systole et de diastole dont le premier stade est défini par une PAS \geq 140 mm Hg et/ou une PAD \geq 90 mm Hg. La définition et la classification des niveaux de PA, telle qu'elle est admise par les recommandations 2007 de l'ESH/ESC, sont répertoriées dans la *Figure 20*.

Cependant plusieurs modulations doivent être précisées dans l'interprétation des chiffres d'un patient :

- C'est toujours la catégorie la plus élevée de PAS ou diastolique qui détermine la quantification du risque cardiovasculaire global.
- La présence d'une valeur basse de PAD dans une hypertension systolique doit être considérée comme un élément de majoration du risque.
- Bien qu'il ne soit pas question d'hypertension dans le groupe « normale haute », l'étude de Framingham a pourtant clairement montré que le risque de développer une hypertension était supérieur dans cette population [75]. Cela doit rester dans l'esprit du clinicien même si les recommandations européennes n'ont pas gardé le terme anxiogène de « préhypertension ».

Catégorie	PAS		PAD
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
HTA grade 1	140-159	et/ou	90-99
HTA grade 2	160-179	et/ou	100-109
HTA grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90

Figure 20. L'HTA systolique est classée en 3 grades selon la PAS dans les fourchettes indiquées, pourvu que la PAD soit < 90mm Hg. Les grades 1,2 et 3 correspondent à une HTA légère, modérée et sévère respectivement. Mesures en mm Hg. D'après les recommandations 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'HTA [60].

1.4.2.2. Hypertension systolique isolée

L'HTA systolique isolée correspond à une catégorie de patients hypertendus dont la valeur de pression systolique est élevée mais associée à une pression diastolique normale à basse. Elle est ainsi définie par une PAS ≥ 140 mm Hg et une PAD < 90 mm Hg selon les recommandations ESC/ESH 2007 [60].

Le principal déterminant de cette hypertension « systolique » est l'âge supérieur à 60 ans contribuant à la rigidité des grosses artères.

Cela induit la perte de leur capacité d'amortissement et de stockage du volume sanguin systolique donnant lieu à une forte pression systolique contrastant avec une pression diastolique normale à faible *Figure 21*. Le corolaire est une vélocité de transit de l'onde de pouls se traduisant par un retour précoce des ondes de réflexion aggravant encore ce déséquilibre entre systolique et diastolique.

La conséquence pratique en termes tensionnels est la présence d'une PP élevée chez ces sujets-là [76] dont l'existence doit faire suspecter une rigidité artérielle sans pour autant qu'il n'existe à l'heure actuelle de consensus sur sa valeur normale.

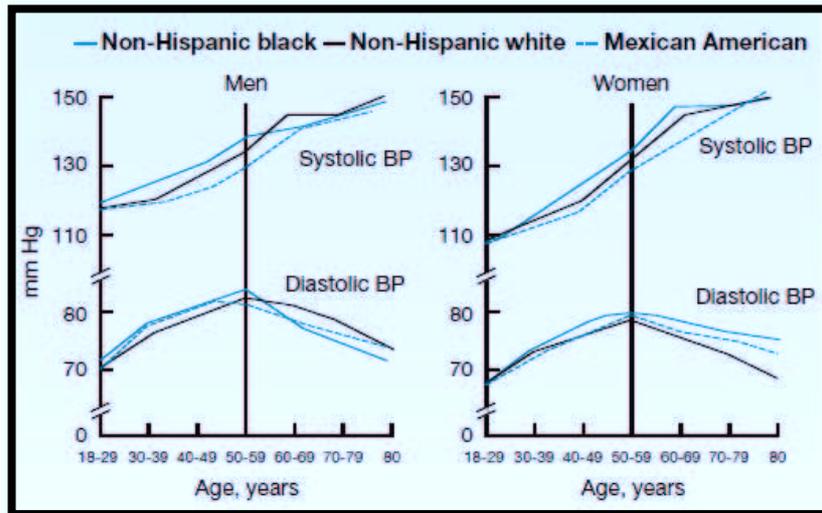


Figure 21. Evolution de la pression artérielle systolique en fonction de l'âge marquée par l'augmentation de la PP à partir de 60 ans. D'après Burt VL et al. *Hypertension*, 1995 [77].

1.4.3. Risque cardiovasculaire

L'évaluation du niveau d'hypertension d'un patient ne doit pas se faire de manière isolée. En effet, même si les chiffres de pressions restent encore une base pour l'instauration ou la modification du traitement, le risque cardiovasculaire global doit être considéré pour chaque patient afin d'orienter au mieux les explorations, le traitement et la surveillance.

On considère le risque cardiovasculaire global comme la probabilité qu'un patient soit victime d'un événement cardiovasculaire sur 10 ans. Ce risque doit à la fois être basé sur la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (âge, diabète, dyslipidémie, tabagisme, hérédité) dont l'association est un facteur de potentialisation [78].

Ce risque doit être également basé sur la présence d'un syndrome métabolique [44] (représentant le groupement de facteurs de risque souvent associés à l'HTA dont il augmente notablement le risque) et la présence de complications cardiovasculaires déjà révélées.

Ces complications, répertoriées dans la [Figure 22](#) qui n'est pas une liste exhaustive, sont de 2 ordres :

- **Infracliniques** : Elles correspondent aux atteintes des organes cibles dans le continuum de la maladie cardiovasculaire en l'absence de retentissement fonctionnel à ce niveau. Elles doivent être un signal d'alarme car elles représentent le déterminant majeur d'un risque global cardiovasculaire évolué.
- **Cliniques** : Elles correspondent aux complications cardiovasculaires majeures que le patient a déjà présentées (AVC, cardiopathie ischémique, AOMI, IRC...). Elle le classe d'emblée dans la catégorie à plus haut risque quel que soit le terrain du patient par ailleurs.

Facteurs de risque	Atteinte infraclinique des organes cibles
<ul style="list-style-type: none"> • PA systolique et diastolique • Pression pulsée (sujet âge) • Âge (H > 55 ans, F > 65 ans) • Tabagisme • Dyslipidémie <ul style="list-style-type: none"> – CT > 5,0 mmol/l (1,9 g/l) ou – LDL-C > 3,0 mmol/l (1,15 g/l) ou – HDL-C : H < 1,0 mmol/l (0,4 g/l), F < 1,2 mmol/l (0,46 g/l), ou – TG > 1,7 mmol/l (1,5 g/l) • Glycémie à jeun <ul style="list-style-type: none"> – 5,6-6,9 mmol/l (1,02-1,25 g/l) • HGPO pathologique • Obésité abdominale (tour de taille > 102 cm [H], > 88 cm [F]) • Histoire familiale de maladie CV précoce (H avant 55 ans, F avant 65 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> • HVG électrique (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2 400 mm*ms) ou • HVG échographique (MVG H \geq 125 g/m², F \geq 110 g/m²) * • Épaisseur intima-média carotidienne (> 0,9 mm) ou plaque • VOP carotido-fémorale > 12 m/s • Index cheville/bras < 0,9 • Discrete augmentation de la créatinine <ul style="list-style-type: none"> – H : 115-133 μmol/l (13-15 mg/l) – F : 107-124 μmol/l (12-14 mg/l) • Filtration glomérulaire estimée** < 60 ml/min/1,73 m² ou clairance de la créatinine*** < 60 ml/min • Microalbuminurie 30-300 mg/24 heures ou albumine/créatinine \geq 22 (H) et \geq 31 (F) mg/g créatinine
Diabète	Maladie CV ou rénale avérée
<ul style="list-style-type: none"> • Glycémie à jeun \geq 7,0 mmol/l (1,26 g/l) à plusieurs reprises • Glycémie post-charge > 11,0 mmol/l (1,98 g/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • AVC : ischémique ; AVC hémorragique ; Accident ischémique transitoire • Cœur : Infarctus, angor, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque • Rein : néphropathie diabétique ; fonction rénale altérée (créatinine H > 133, F > 124) ; protéinurie (> 300 mg/24 heures) • Artérite des MI • Retinopathie sévère : hémorragies, exsudats, œdème papillaire
<p>Note : La présence de 3 des 5 facteurs parmi obésité abdominale, glycémie à jeun élevée, PA \geq 130/85 mmHg, HDL-C bas et TG élevés (selon les définitions ci-dessus) indique la présence d'un syndrome métabolique.</p> <p>H : homme, F : femme, CV : cardiovasculaire, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, MVG : masse ventriculaire gauche, VOP : vitesse de l'onde de pouls, CT : cholestérol total, TG : triglycérides.</p> <p>* : risque maximal pour une hypertrophie concentrique : MVG augmentée avec un rapport épaisseur pariétale/rayon \geq 0,42.</p> <p>** : formule MORD, *** : formule de Cockcroft-Gault</p>	

Figure 22. Facteurs influençant le pronostic cardiovasculaire. D'après les recommandations 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'HTA [60].

Il est à noter que l'âge est le facteur de risque le plus important mais aussi le seul avec l'hérédité qui ne soit pas modifiable. Ainsi, un patient jeune avec plusieurs facteurs de risque a un risque absolu faible. Mais c'est bien le RR, c'est-à-dire le risque supplémentaire par rapport à la population générale, qui doit être pris en compte car à terme les complications chez un tel sujet sont bien plus fréquentes.

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation du risque global, chacune ayant ses avantages et ses limites.

La *Figure 23* montre le schéma utilisé par les recommandations ESC/ESH 2007 pour la classification du risque cardiovasculaire, qui suit celui proposé en 1999 par les recommandations « World Health Organization and the International Society of Hypertension » (WHO/ISH) avec extension aux sujets dont la PA est « normale » ou « normale haute ».

Les termes de « standard », « peu », « modérément », « fortement » ou « très majoré » sont utilisés pour donner une approximation du risque de mortalité ou de morbidité cardiovasculaire pour les dix années à venir en comparaison au risque de base.

La ligne pointillée montre l'influence de l'intégration des facteurs de risque dans l'estimation du risque cardiovasculaire et la détermination du seuil de PA à partir duquel un traitement est justifié.

Un patient porteur d'une rigidité artérielle en raison d'une VOP > 10m/s sera identifié comme atteint au niveau d'un organe cible et d'emblée catégorisé sur un risque « fortement majoré » alors même que l'HTA est grade 1 sans autre facteur de risque associé.

Pression artérielle (mmHg)					
Autres FdR, AOC ou maladies	Normale PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre FdR	Risque standard	Risque standard	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré
1-2 FdR	Risque peu majoré	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque modérément majoré	Risque très fortement majoré
3 FdR ou plus, AOC, SM ou diabète	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque très fortement majoré
Maladie CV établie	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré

Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories. Les risques faible, modéré, élevé et très élevé se réfèrent au risque à 10 ans de survenue d'un événement cardiovasculaire fatal ou non. Le terme « majoré » indique que dans chacune de ces catégories, le risque est plus élevé que la moyenne. FdR : facteur de risque, AOC : atteinte des organes cibles, SM : syndrome métabolique. La ligne pointillée indique comment la définition de l'hypertension doit être modulée, en fonction du risque cardiovasculaire global.

Figure 23. Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories. D'après les recommandations 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'HTA [60].

Cette classification est semblable à d'autres classifications de risque cardiovasculaire :

- Framingham [79] : dont les données, issues d'une population nord-américaine, ne sont pas applicables à la totalité des populations européennes très hétérogènes quant à l'incidence des événements coronaires et cérébrovasculaires.
- SCORE [80] : dont les diagrammes existent pour les pays européens. Ils estiment le risque sur dix ans de décès cardiovasculaire, et pas seulement le risque d'évènement coronaire. Une calibration est possible pour un pays particulier pour autant que les statistiques nationales de mortalité et la prévalence des facteurs de risque soient connues pour celui-ci. Ce modèle est également utilisé dans HeartScore, l'outil officiel de l'ESC pour la prévention cardiovasculaire en pratique clinique.

Les principaux éléments permettant de classer un patient dans un niveau de risque « élevé » sont indiqués dans la [Figure 24](#). On remarque qu'un patient peut avoir un risque cardiovasculaire élevé alors même que sa PA est normale.

• PAS \geq 180 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg
• PAS > 160 mmHg avec PAD basse (< 70 mmHg)
• Diabète
• Syndrome métabolique
• \geq 3 facteurs de risque cardiovasculaire
• Une ou plus des atteintes des organes cibles suivantes : <ul style="list-style-type: none">– HVG électrique (surtout avec contrainte) ou échographique (surtout concentrique)– EIM augmentée ou plaque carotidienne– Rigidité artérielle augmentée– Augmentation, même discrète, de la créatinine– Diminution de la FG ou de la clairance de la créatinine estimées– Microalbuminurie ou protéinurie
• Maladie cardiovasculaire ou rénale avérée

Figure 24. Sujets à haut/très haut risque. D'après les recommandations 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'HTA [60].

Néanmoins il faut noter que ces modèles possèdent des limites. Ils ne prennent en compte qu'un nombre faible de facteurs de risque sans prendre en compte d'autres variables liées au pronostic cardiovasculaire (activité physique, stress...) ni la durée de l'exposition aux facteurs de risque.

1.4.4. Mesure de la pression artérielle

La PA présente des variations spontanées à court et moyen terme, qui exposent à un risque de défaut de prise en charge. Un diagnostic d'HTA doit ainsi être basé sur une répétition de mesures. Il existe plusieurs moyens de mesurer la PA sans qu'il n'y ait un système de mesure qui surclasse les autres.

1.4.4.1. Mesure au brassard

Différents types de brassards existent suivant la méthode utilisée pour la mesure de la PA.

- Méthode auscultatoire :

Elle a été décrite par Korotkoff en 1905. Un brassard, relié à un manomètre (initialement une colonne de mercure (Hg) graduée en mm) permettant d'en connaître la pression, est gonflé au niveau du bras comprimant l'artère humérale à une pression supérieure à celle de l'artère puis progressivement dégonflé. A l'aide d'un stéthoscope, l'artère humérale est auscultée en aval du brassard. Lorsque la pression de gonflage devient identique à la pression systolique, l'artère peut s'ouvrir de manière intermittente, se manifestant par l'apparition d'un bruit de battement cardiaque « bruit de Korotkoff » dû à la turbulence du flux produit par la gêne à l'écoulement créée par le brassard. Dès lors que la pression du brassard est inférieure à la pression la plus basse régnant dans l'artère (pression diastolique) l'artère est ouverte en permanence et la turbulence du flux disparaît, de même que les bruits auscultatoires. Actuellement, les brassards automatiques ont un micro piézoélectrique intégré permettant la détection de ces bruits auscultatoires.

- Méthode oscillométrique :

Le principe est le même que celui exposé plus haut mais lors de l'atteinte de la pression systolique l'apparition du flux turbulent conduit à l'oscillation de l'aiguille du manomètre qui disparaît lorsque le flux redevient laminaire (diastolique). Cette méthode est toutefois moins précise que la précédente.

Les appareils doivent être validés suivant des protocoles qui sont à l'heure actuelle standardisés [81].

Plusieurs mesures doivent être respectées afin d'estimer de manière précise la PA « usuelle » d'un patient :

- Il faut prendre en compte différents facteurs influençant la PA que sont la respiration, les émotions, la température, la distension vésicale, le tabac, l'alcool, la douleur, la prise d'un repas etc...
- Le patient doit être assis depuis plusieurs minutes dans un lieu calme avant la prise de mesure.
- Il est nécessaire de pratiquer 2 mesures à 1 à 2 minutes d'intervalle et de les répéter en cas de différences importantes.
- L'utilisation d'un brassard adapté à la morphologie du patient est recommandée.

- Le brassard doit se situer au niveau du cœur et ce, quelle que soit la position du patient. Un bras trop abaissé surestime la PA jusqu'à 10 mm Hg et inversement.
- Une mesure de la PA aux 2 bras lors de la première consultation permet de dépister de possibles différences liées à une pathologie vasculaire. La valeur la plus élevée servira de référence.

1.4.4.2. Mesure ambulatoire de la pression artérielle [82]

1.4.4.2.1. Apport de la mesure ambulatoire de pression artérielle

Les principaux écueils des mesures de PA réalisées en consultation sont la présence de « faux positifs » par élévation de la PA liée à la présence du médecin (effet blouse blanche) ou bien à l'inverse la présence de « faux négatifs » liés à des hypertensions absentes au moment de la consultation (HTA masquée). Chacune représente environ un taux non négligeable d'environ 15% des patients.

La mesure ambulatoire de PA (MAPA) présente plusieurs intérêts :

- Diagnostique : C'est son principal intérêt grâce à l'affranchissement de l'effet blouse blanche, permettant de pouvoir éventuellement conclure à l'absence d'HTA ou de démasquer une HTA absente au cours de l'auscultation.
- Elle apporte une vision de l'ensemble des PA sur le nyctémère afin d'en juger la variabilité naturelle et d'en préciser les déterminants endogènes et exogènes.
- Thérapeutique : elle permet de juger l'efficacité des traitements mis en place.
- Pronostique : ses valeurs sont prédictives de l'atteinte des organes cibles et du risque cardiovasculaire.

1.4.4.2.2. Valeurs de référence

Les valeurs de référence admises, par les sociétés savantes, définissant l'HTA sont :

- Sur 24 heures :
 - o PAS \geq 125 mm Hg et/ou PAD \geq 80 mm Hg selon l'ESH/ESC [60]
 - o PAS \geq 130 mm Hg et/ou PAD \geq 80 mm Hg selon l'HAS [83]
- Diurne : PAS \geq 135 mm Hg et/ou PAD \geq 85 mm Hg
- Nocturne :
 - o PAS \geq 120 mm Hg et/ou PAD \geq 75 mm Hg selon the Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) [84].
 - o PAS \geq 120 mm Hg et/ou PAD \geq 70 mm Hg selon l'HAS.

1.4.4.2.3. Rythme circadien

Il existe un rythme nyctéméral ou circadien de la PA avec des valeurs plus élevées en journée que la nuit [85]. La valeur la moins élevée se situe vers trois heures du matin tandis qu'est classiquement observée une ré-élévation de PA précédant le réveil. Les sujets qui ne présentent pas cette diminution de la PA d'au moins 10 / 5 mm Hg entre le jour et la nuit sont catégorisés comme « non-dippers » à l'inverse de sujets sains appelés « dippers » [86].

1.4.4.3. Automesure

L'automesure à domicile est une méthode reproductible, validée dans la mesure de la PA, permettant de s'affranchir de l'effet « blouse blanche » et d'améliorer l'observance et l'adhésion du patient à son traitement [87]. Bien qu'apportant moins d'informations que la MAPA, elle est plus précise que la mesure en consultation et prédit mieux le risque cardiovasculaire que cette dernière [88].

Cependant les mesures doivent être réalisées avec soin, le bras maintenu au niveau du cœur pendant la mesure en cas d'utilisation d'un appareil de poignet. L'appareil doit être homologué et il est conseillé de réaliser les mesures selon la « règle des trois », soit trois mesures consécutives en position assise le matin et le soir pendant trois jours. Le seuil de pression pour l'automesure pour parler d'HTA est de 135 / 85 mm Hg.

1.4.5. Atteintes des organes cibles

Comme nous l'avons déjà vu, la recherche de l'atteinte d'un organe cible est une priorité dans l'évaluation du risque cardiovasculaire global de chaque patient. L'existence d'une atteinte de ces organes cibles constitue un critère « intermédiaire » d'évolution vers des complications cardiovasculaires sévères :

- Atteinte rénale :

En premier lieu, il faut chercher une atteinte du débit de filtration glomérulaire en estimant la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault [89] ou mieux, la filtration glomérulaire par la formule « Modification of the Diet in Renal Disease » (MDRD) [90] pouvant signer l'installation d'une néphropathie hypertensive.

La présence d'une microalbuminurie est un marqueur essentiel de l'atteinte rénale de coût accessible chez les patients dont une protéinurie n'a pas été mise en évidence à la bandelette urinaire.

- Atteinte cardiaque :

L'hypertrophie concentrique du ventricule gauche est le meilleur marqueur d'un risque cardiovasculaire élevé. La recherche d'une hypertrophie par ECG doit faire partie de l'examen de routine. Sa présence doit conduire à une documentation échographique autorisant l'appréciation du profil géométrique de cette hypertrophie et l'évaluation du profil diastolique à la recherche d'une élévation des pressions de remplissage signant une insuffisance cardiaque.

- Atteinte cérébrale :

La présence d'infarctus cérébraux silencieux, de lacunes ou de micro-hémorragies et lésions de substance blanche ne sont pas rares chez les patients hypertendus. Mais leur détection repose sur des imageries par scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM) dont la disponibilité et le coût en limitent l'usage. Des tests cognitifs peuvent être utiles chez le sujet hypertendu âgé.

- Atteinte vasculaire :

L'augmentation de la VOP a été intégrée dans les recommandations ESH-ESC 2007 en raison de son estimation précoce de la rigidité artérielle [91].

Un index de pression cheville/bras abaissé (<0,9) est une valeur facile à obtenir à la fois comme marqueur d'une pathologie athéromateuse et comme marqueur pronostique d'un risque cardiovasculaire accru. Une échographie carotidienne peut être réalisée à la recherche d'une hypertrophie vasculaire ou d'un athérome asymptomatique.

Olsen et *al.* ont démontré que l'atteinte de plusieurs organes cibles était associée à un pronostic plus grave [92]. Cette recherche exhaustive doit être réalisée dans la mesure du possible.

La répétition de ces examens est intéressante car la régression d'une HVG ou d'une microalbuminurie sous traitement témoigne d'une protection cardiovasculaire acquise grâce à celui-ci [92, 93].

La *Figure 25* fournit une liste des différents marqueurs « intermédiaires » d'évolution vers les complications cardiovasculaires. Ces paramètres présentent des performances ainsi qu'une disponibilité physique ou financière très hétérogènes.

Marqueurs	Valeur prédictive	Disponibilité	Coût
ECG	++	++++	+
Échocardiographie	+++	+++	++
EIM carotidienne	+++	+++	++
Vitesse de l'onde de pouls	+++	+	++
Index cheville/bras	++	++	+
Calcium coronaire	+	+	++++
Collagène cardiaque/vasculaire	?	+	++
Marqueurs circulants du collagène	?	+	++
Dysfonction endothéliale	++	+	+++
Lacunes cérébrales/lésions de la substance blanche	?	++	++++
Estimation FG ou clairance créatinine	+++	++++	+
Microalbuminurie	+++	++++	+

Figure 25. Disponibilité, valeur pronostique et coût des marqueurs d'atteinte d'organe (1 à 4 +). D'après les recommandations 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'HTA [60].

1.5. Apport de la tonométrie d'aplanation

1.5.1. Description

La tonométrie artérielle est une méthode d'évaluation indirecte de la rigidité artérielle par mesure de deux composantes que sont la VOP et la courbe de PA centrale. Sa précision couplée à une simplicité et une rapidité de réalisation en ont fait l'outil de choix pour l'évaluation de la rigidité artérielle (*Figure 26*). En opposition par exemple avec l'analyse échographique dont le maniement complexe n'est pas compatible avec un usage clinique courant [61].



Figure 26. Appareil Sphygmocor® utilisé dans la mesure de la rigidité artérielle. D'après AtCor Medical.

1.5.2. Principes du tonomètre

Contrairement à la mesure usuelle au brassard qui définit deux informations seulement avec la systole et la diastole, le tonomètre analyse de manière complète l'ensemble de la courbe de pression.

Le tonomètre repose sur le même principe que celui utilisé par les ophtalmologistes pour mesurer la pression intraoculaire. Le concept est ancien puisque son introduction expérimentale date des années soixante. Il s'agit d'un transducteur appliqué sur l'artère, elle-même devant reposer sur un support solide (représenté par l'os) afin de permettre la transmission de l'ensemble des tensions au capteur. Le principe étant que la force nécessaire pour aplatir l'artère doit être égale à la pression intra-artérielle. (*Figure 27*)

Il existe plusieurs méthodes de mesure de PA par capteurs de pression. Les plus connus sont le système Complior® (Art-tech Medical, Pantin, France) qui utilise deux capteurs de pression appliqués en même temps sur la peau avec calcul du temps de transit par méthode d'auto-corrélation [94]. Ce système a été largement utilisé pour les études épidémiologiques mais la qualité de ses capteurs limite son utilisation pour une analyse fine des courbes de pression.

Le système SphygmoCor® (Atcor, Sydney, Australie), que nous avons utilisé pour notre étude, se base sur une sonde haute-fidélité Millar® permettant l'analyse de la VOP carotido-fémorale ainsi que l'analyse des ondes de pression avec mesure de la pression centrale et des ondes de réflexion.

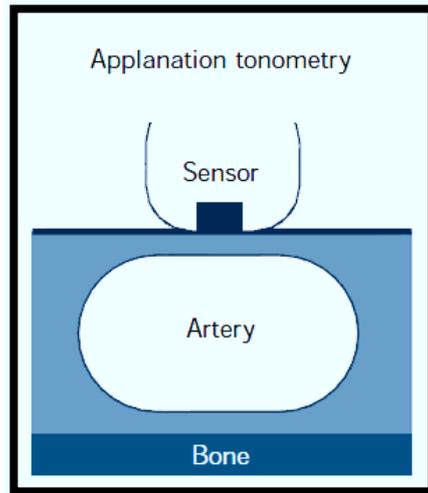


Figure 27. Le capteur du tonomètre doit se trouver en regard d'une artère périphérique pulsatile elle-même reposant sur un support solide afin de transmettre l'ensemble des pressions au capteur. D'après AtCor Medical.

Le tonomètre et l'artère évaluée doivent répondre à plusieurs critères afin d'être de donner des données exploitables :

- La force d'écrasement du tonomètre doit simplement aplanir la paroi de l'artère sans l'occlure mais être suffisamment forte pour égaler la pression exercée par le sang sur les parois sans faire intervenir les forces de tension pariétale artérielles.
- L'épaisseur de la paroi de l'artère doit être négligeable par rapport à son diamètre.
- La paroi de l'artère doit avoir un comportement identique à celui d'une membrane idéale.
- Le transducteur doit être plus petit que la zone aplanie et bien centrée sur celle-ci.

Ces conditions permettent d'avoir un signal électrique proportionnel à la pression intra-artérielle.

1.5.3. Vitesse de l'onde de pouls

1.5.3.1. Modèles théoriques

Plusieurs modèles ont été développés pour estimer la VOP. Les premières études datent de 1808 et sont l'œuvre de Thomas Young [95]. La VOP peut être calculée grâce aux premiers principes de la seconde loi de Newton ($F = ma$) et grâce à des hypothèses simplificatrices est obtenue l'équation de Korteweg-Moens [96, 97] reliant directement la VOP à la rigidité artérielle :

$$VOP = \sqrt{\frac{E_{inc} \cdot h}{2r\rho}}$$

Cette équation considère que la VOP est proportionnelle à la racine carré du module incrémental élastique « de Young » E_{inc} (représentant le caractère élastique des tissus de la paroi vasculaire) avec un ratio constant de l'épaisseur h du vaisseau de rayon r en considérant qu'il n'y a pas ou peu de modification dans la surface et dans l'épaisseur vasculaire, avec ρ viscosité sanguine. Une paroi souple sera ainsi corrélée avec une VOP faible et inversement. L'application pratique directe étant que la connaissance de la VOP estime la rigidité artérielle.

Par définition, la VOP est une vitesse définie par le rapport entre la distance (ΔL) effectuée sur le temps (Δt) mis par l'onde pour parcourir cette distance :

$$VOP = \frac{\Delta L}{\Delta t}$$

Bramwell et Hill en 1922 [98] ont proposé une autre formule en considérant l'arbre artériel comme un tube élastique recevant un flux pulsatile dont la viscosité est connue et dont l'extrémité d'aval correspond aux résistances périphériques. ΔP représente l'augmentation de pression, ΔV l'augmentation de volume qui en résulte et ρ la viscosité sanguine :

$$VOP = \sqrt{\frac{\Delta P \cdot V}{\rho \cdot \Delta V}}$$

La vitesse obtenue est inversement proportionnelle à la distensibilité :

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot \text{Distensibilité}}}$$

1.5.3.2. Application pratique

A l'heure actuelle la tonométrie d'aplanation est considérée comme la référence en matière d'estimation régionale de la rigidité aortique qui semble être un critère intermédiaire fiable de prédiction de morbidité cardiovasculaire [56].

Cette mesure est réalisée par le biais d'un tonomètre prenant l'allure d'un stylo que l'on applique sur la peau en regard d'un site artériel pulsatile tel que l'artère temporale, carotide, humérale, radiale, fémorale ou pédieuse principalement. La rigidité de l'aorte peut donc être explorée indirectement par des mesures sur les sites carotidien et fémoral [99]. (Figure 28)



Figure 28. Exemple de rapport de mesure de VOP obtenu avec le logiciel SphygmoCor. D'après AtCor Medical.

Il existe un décalage temporel Δt entre l'apparition de l'onde de pouls sur 2 sites différents avec l'onde R électrocardiographique correspondant au temps de transit de l'onde de pouls du cœur au site anatomique considéré. Ce paramètre étant dépendant, comme vu précédemment, de la rigidité du tronçon exploré [61].

En connaissant la distance ΔL et le décalage temporel Δt séparant les 2 sites de mesure il est possible de connaître la VOP selon l'équation : $VOP = \Delta L / \Delta t$ [100]. (Figure 29)

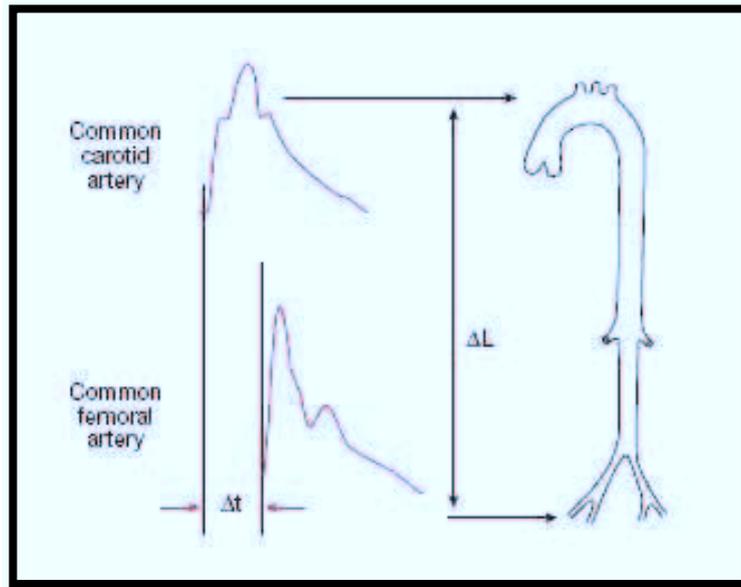


Figure 29. Le calcul de la VOP se base sur le recueil de la distance ΔL et le délai Δt séparant les 2 sites de mesure. D'après Laurent et al., EHJ, 2006 [61].

1.5.3.3. Algorithmes de mesure

- Mesure du délai

Il existe quatre algorithmes différents pour estimer le point de mesure de l'onde de pouls : dP / dT max, pourcentage de l'amplitude de l'onde de pouls, maximum de la seconde dérivée et l'intersection des tangentes.

Les algorithmes de « pourcentage de l'amplitude de l'onde de pouls », de « l'intersection des tangentes » et du « maximum de la seconde dérivée » utilisent une méthode pour déterminer le début de l'onde de pouls appelé « pied de l'onde » tandis que le dP / dT max peut survenir au milieu de la montée de l'onde systolique et n'est pas une méthode recommandée en première intention.

La méthode de « l'intersection des tangentes » et du « maximum de la seconde dérivée » offrent les résultats les plus fiables avec un coefficient de corrélation de 0,90 [101] mais la méthode l'intersection des tangentes aux courbes reste cependant celle qui est la plus couramment utilisée [102].

Le pied de l'onde de pouls est déterminé par l'intersection entre la ligne horizontale tangente au point le plus bas de l'onde pression suivant au complexe QRS sur l'ECG et la ligne suivant la courbe initiale proto-systolique rapidement ascendante de l'onde de pression.

- Méthode de mesure de distance

La mesure de la distance entre les 2 sites est primordiale car de petites différences peuvent conduire à des écarts importantes sur la valeur de la VOP [102].

Ces mesures restent malheureusement des approximations et il n'existe pas à l'heure actuelle un consensus bien établi sur la méthode à employer.

Les principales méthodes, généralement basées sur une mesure en ligne droite et non en suivant le relief du corps, utilisent soit :

- La distance directe entre le site carotidien (CA pour *carotid artery*) et le site fémoral (FA pour *femoral artery*) dénommée « CA-FA » [94, 103]

- Soit la soustraction de la mesure totale « CA-FA » par la distance du manubrium sternal (MS) à la carotide [32, 104]

- Soit par soustraction de la distance entre le manubrium sternal au site fémoral par la distance du manubrium sternal à la carotide [105, 106].

Les artères deviennent plus longues et tortueuses avec l'âge conduisant progressivement à une sous-estimation de la VOP.

Une large étude européenne menée en 2010 sur 11.092 patients sans pathologie cardiovasculaire sur 13 centres différents et à travers 8 pays montre que la distance (« CA-FA » x 0,8) semble être la plus proche de la distance réelle [102]. Ces résultats sont confirmés par le travail de Huybrechts et *al.* qui ont confirmé que la distance de la carotide à l'artère fémorale multiplié par 0,8 était statistiquement corrélée avec la distance « CA-FA » mesurée à l'IRM [107].

L'article de Van Bortel en 2012 [108] précise ces données en démontrant que la distance « CA-FA » x 0,8 apparaît effectivement comme la plus précise puisque surestimée uniquement de 0,4%. La distance « CA-FA » surestime la distance réelle de 25,4% tandis que la distance « CA-FA » soustraite de la distance « MS-CA » sous-estime la distance de 10,3%.

1.5.3.4. Valeurs normales

L'évaluation de la rigidité artérielle par mesure de la VOP est une méthode récente qui a nécessité de nombreuses études avant de proposer des seuils fiables, applicables dans la pratique courante en séparant les mesures normales des mesures pathologiques déterminant un pronostic cardiovasculaire plus sévère.

En 1995, Asmar et *al.* [94] ont défini la valeur de 10,6 m/s comme 90^{ème} percentile sur une population de sujets sains en utilisant la distance « CA-FA ».

En 1999, Blacher et *al.* [26] ont étudié la VOP sur une cohorte de 710 patients porteurs d'une HTA essentielle et ont découvert qu'une valeur supérieure à 13 m/s était très prédictive de la survenue d'altérations athérosclérotiques, toujours avec la méthode de la distance « CA-FA ».

L'équipe de Laurent et *al.* en 2001 [56] qui a étudié une cohorte de 1980 patients hypertendus sur une moyenne de presque 10 ans a permis de classer la VOP en 3 catégories différentes

selon la mortalité toute cause : normale (<10 m/s), modérément élevée (10 à 12,3 m/s) ou bien très élevée (>12,4 m/s) (Figure 30). La VOP était là-aussi calculée grâce à la mesure directe « CA-FA ».

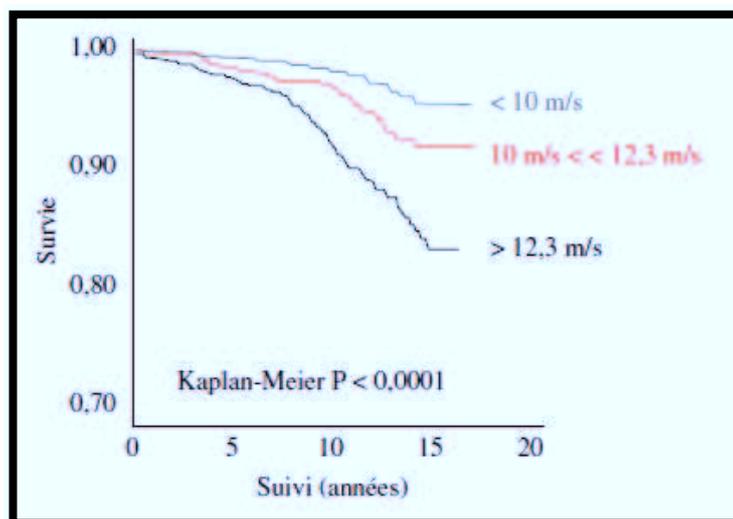


Figure 30. Mortalité toute cause en fonction des tertiles croissants de VOP lors du suivi longitudinal de 1980 hypertendus essentiels. D'après Laurent S., *Hypertension*, 2001 [56].

Une étude de Shiburi en 2006 décrit la valeur de 12 m/s comme 95^{ème} percentile à 70 ans chez une population de 185 Sud-Africains sans HTA, diabète ou pathologie cardiovasculaire antérieure en utilisant l'appareil SphygmoCor® [109].

L'ESC/ESH dans ses recommandations 2007 retient ainsi une valeur supérieure à 12 m/s comme valeur pathologique en utilisant la distance « CA-FA » [60, 91]. Or nous avons vu que cette méthode de mesure surestimait largement la distance réelle de transit de l'onde de pouls. C'est pourquoi une nouvelle norme, plus précise car basée sur la distance « CA-FA » x 0,8 a été proposée. Initialement par la « Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration » avec un seuil à 9,6 m/s [102] puis appuyée par un consensus d'experts en 2012 qui propose le seuil plus commode de 10 m/s en dehors d'une mesure directe par « CA-FA » [108].

L'âge est également un facteur à prendre en compte pour l'évaluation de la VOP car celle-ci augmente au cours de la vie. Mais cela est uniquement démontré pour la VOP aortique en comparaison avec la VOP périphérique [28], ce qui est logique en raison de l'altération de la matrice extracellulaire avec l'âge dont la proportion est majoritaire au niveau des artères centrales. Cette élévation de la VOP, illustrée dans la Figure 31 apparaît plus marquée après la 5^{ème} décade [110]. Ces conclusions sont issues de l'étude de McEniery avec l'Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) en 2005 reposant sur la mesure des paramètres de compliance artérielle de 4001 sujets sains et normotendus servant d'échelle de référence pour le logiciel du SphygmoCor®.

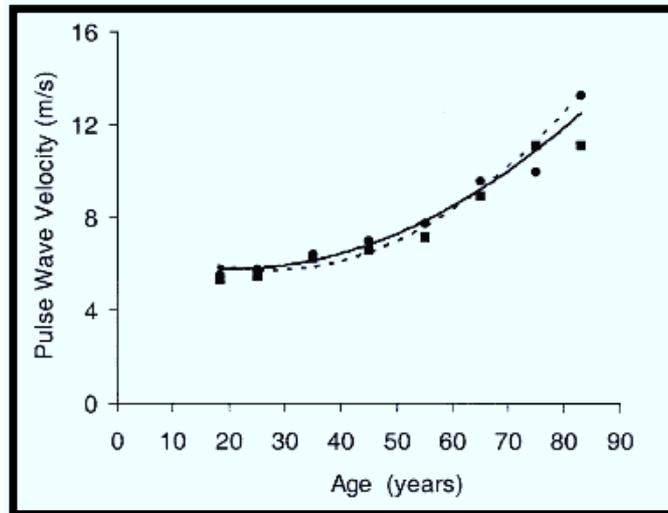


Figure 31. Effet de l'âge sur la VOP aortique par courbe de régression. Les cercles représentent les hommes et les carrés les femmes. D'après McEniery et al., JACC, 2005 [110].

Il faut enfin également tenir compte des différences entre appareils qui peuvent être importantes avec des variations pouvant aller jusqu'à 3 m/s qui justifieraient l'élaboration de normes pour chaque appareil.

1.5.3.5. Intérêt pronostique

La rigidité artérielle, au travers de la VOP, est un facteur de risque indépendant [61] et plus puissant que les chiffres de PAS, PP et PAM [56].

L'élévation de la VOP est corrélée avec l'augmentation du risque cardio-vasculaire par développement d'une HTA systolique, d'une HVG, d'arythmies et d'insuffisance cardiaque [111] avec la dégradation des fonctions systolique et diastolique [112]. En raison de l'augmentation de la PAS conduisant à la stimulation pulsatile des structures vasculaires, elle contribue à l'altération de la microcirculation avec altérations tissulaires par ischémie chronique au niveau rétinien, rénal [113] et cérébral [111].

La littérature (*Figure 32*) montre que la VOP carotido-fémorale, seule validée pour la prédiction du risque, est un critère robuste de prédiction de la morbidité cardiovasculaire avec 11 études longitudinales le démontrant [32, 40, 55-57, 91, 114-118] même après ajustement aux facteurs de risque habituels, à la BPP [55-57], au score de Framingham [55] ou à l'épaisseur intima-média carotidienne [118].

Ces données sont confirmées à la fois dans la population générale mais également pour des sous-groupes tels que les hypertendus, les diabétiques, les coronariens, les insuffisants rénaux hémodialysés ainsi que les patients très âgés [26, 91, 114, 119, 120].

La VOP semble être à l'heure actuelle le meilleur intégrateur des altérations subies par les facteurs de risque cardiovasculaire par la paroi artérielle [121].

Mesures artérielles	Premier auteur (année, pays)	Événements	Suivi (années)	Patients (n)	Âge à l'inclusion (années)
VOP aortique					
	Blacher (1999, Fr)	Mortalité CV	6,0	IRCD (241)	51
	Laurent (2001, Fr)	Mortalité CV	9,3	Hypertension (1 980)	50
	Meaume (2001, Fr)	Mortalité CV	2,5	Âges > 70 (141)	87
	Shoji (2001, Jp)	Mortalité CV	5,2	IRCD (265)	55
	Boutouyrie (2002, Fr)	CI	5,7	Hypertension (1 045)	51
	Cruickshank (2002, GB)	Mortalité globale	10,7	Diabète (571)	51
	Laurent (2003, Fr)	AVC fatals	7,9	Hypertension (1 715)	51
	Sutton-Tyrrell (2005, EU)	Mortalité CV et év. CV	4,6	Âges > 70 (2 488)	74
	Shokawa (2005, Jp)	Mortalité CV	10	Pop. générale (492)	64
	Hansen (2006, Dk)	Mortalité CV	9,4	Pop. générale (1 678)	55
	Mattace-Raso (2006, PB)	Mortalité CV et CI	4,1	Âges > 70 (2 835)	72
Rigidité carotidienne					
	Blacher (1998, Fr)	Mortalité globale	2,1	IRCD (79)	58
	Barenbrock (2001, De)	Év. CV	7,9	IRCD (68)	43
	Roman (2007, EU)	Év. CV	4,8	Pop. générale (3 450)	56

IRCD : insuffisance rénale chronique dialyse ou transplanté; CI : coronaropathie.
Dk : Danemark; Fr : France; GB : Grande-Bretagne; De : Allemagne; Jp : Japon; PB : Pays-Bas; EU : États-Unis.

Figure 32. 11 études longitudinales ont montré la valeur prédictive de la rigidité artérielle en termes de morbimortalité cardiovasculaires. D'après Ong K.T., *Lettre du Cardiologue*, 2008 [64].

1.5.3.6. Intérêt thérapeutique

La prise en charge adéquate d'un patient hypertendu peut mener à la diminution de la VOP au cours de son suivi, témoignant d'un processus réversible [122].

En premier lieu l'activité physique améliore la rigidité artérielle. Une étude de Tanaka et *al.* [123] montre que 20 sujets sains de 53 ± 2 ans effectuant 42 minutes quotidiennes de marche à 73% de leur fréquence cardiaque maximale théorique pendant 3 mois, voyaient leur compliance artérielle s'améliorer en l'absence de modification significative de leur indice de masse corporel, de leur PA (périphérique et centrale) ou de VO_2 max.

Guimaraes et *al.* [124] ont suivi durant 16 semaines l'évolution de la VOP chez 65 patients hypertendus répartis en 3 groupes d'activité physique : continue, alternée, sédentaire. Les patients randomisés dans les groupes « non-sédentaires » présentaient une diminution de la VOP mais seuls ceux du groupe d'activité physique « alternée » avaient une baisse significative.

Matsui et *al.* [125] ont comparé en 2009 l'efficacité à 24 semaines d'un traitement comprenant un antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) (olmésartan) associé à un inhibiteur calcique (azelnidipine) ou un diurétique thiazidique, sur le profil tensionnel. La VOP aortique

présentait une plus grande réduction dans le groupe azelnidipine ($-0,8$ m/s ; $p<0,001$) tandis qu'il n'existait pas de différence concernant la PAS brachiale (BPAS) entre les 2 groupes.

Kampus et *al.* en 2011 [126] ont étudié l'effet de deux bêtabloquants sur la courbe de PA centrale chez 80 patients hypertendus non antérieurement traités: le nébivolol, vasodilatateur, et le métoprolol, cardiosélectif. Il n'existait pas de différence significative de la VOP dans chaque groupe au bout d'un an. Ces résultats sont en contradiction avec deux études précédentes qui notaient un effet bénéfique du nébivolol sur la VOP [127, 128]. Cela peut être expliqué par une réduction trop faible de la FC dans cette étude (6 bpm). La baisse du tonus sympathique, de la FC et de la PAM sont les arguments avancés pour expliquer l'action des bêtabloquants sur la VOP.

La méta-analyse de Shahin et *al.* en 2012 [129] montre que sur 5 études incluant 469 patient, le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) vs placebo réduit de manière significative la VOP. Cette diminution n'était pas significative sur 9 études incluant 378 patients comparant les IEC à d'autres traitements anti-hypertenseurs (ARA2, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, diurétiques ou une combinaison IEC/ARA2). L'enseignement important de cette méta-analyse est l'absence de prédiction sur la variation de VOP des mesures de PA brachiales initiales et finales.

Les différentes études tendent à montrer que la VOP semble être un marqueur moins discriminant dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement que peuvent l'être d'autres déterminants de rigidité artérielle, notamment la PAS centrale (CPAS), la CPP et l'Aix sur lesquels nous reviendrons.

L'étude SPARTE (Stratégie de Prévention cardiovasculaire basée sur la rigidité ARTErielle) à venir est une étude randomisée multicentrique française ciblant 3000 patients de 55 à 75 ans d'HTA non diabétique, à moyen/haut risque cardiovasculaire. Elle vise à étudier l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ciblée sur l'application des recommandations internationales et la normalisation de la rigidité artérielle par association perindopril/valsartan avec amlodipine en comparaison avec une stratégie uniquement fondée sur les recommandations internationales en se basant sur un critère principal cardiovasculaire combiné. La VOP pourrait constituer un excellent moyen de sensibiliser les médecins au meilleur contrôle de l'HTA et de l'atteinte des organes cibles et ainsi diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.

1.5.4. Pression artérielle centrale

A partir du tracé de la pression radiale, le tracé de la pression centrale est estimée grâce à une fonction de transfert généralisée [2, 3] qui a été validée pour l'évaluation de la PA au sein de l'aorte ascendante [130]. (Figure 33 et 34)

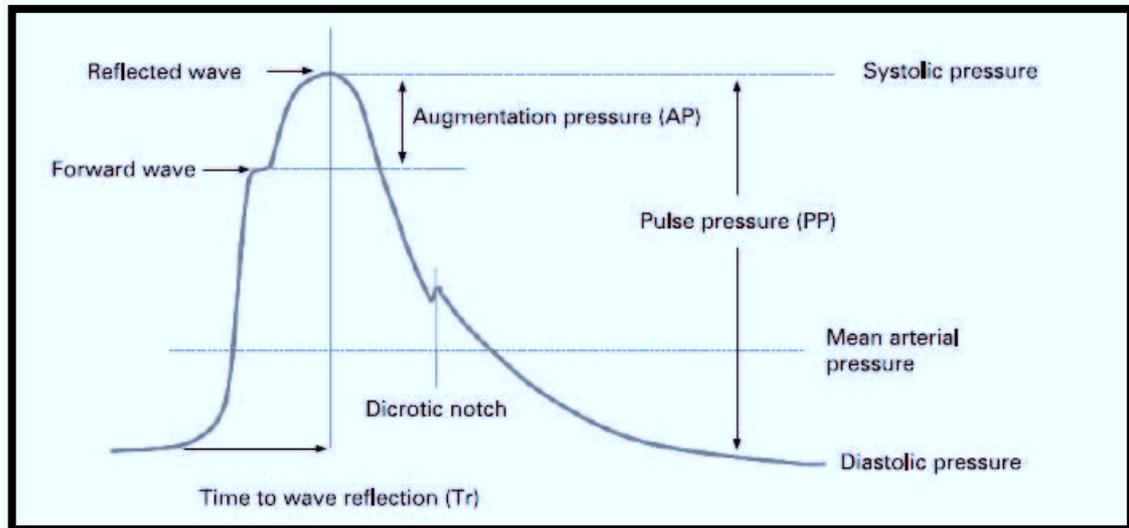


Figure 33. Courbe de pression aortique dérivée de la tonométrie de l'artère radiale. D'après Mills N.L. et al. Thorax, 2008 [131].

Une telle fonction de transfert est possible notamment par le fait que la transmission des pressions dans le membre supérieur est remarquablement constante sous de multiples conditions (âge, pathologies, prise de traitements, variation de FC...) ayant abouti à sa conception et autorisant ainsi la conversion de l'onde de pression radiale en une onde de pression aortique [2].

L'avantage de la PA centrale est que sa valeur systolique correspond à la pression rencontrée par le ventricule gauche au cours de la systole, reflétant ainsi le travail cardiaque (postcharge) tandis que sa valeur diastolique correspond à la pression de perfusion coronaire.

Ces informations ne sont pas fidèlement fournies par une pression périphérique par nature faussée par le phénomène d'amplification. Ce phénomène démontre pourquoi la PA centrale « aortique » obtenue sera logiquement plus faible que la PA périphérique avec laquelle elle est calibrée.

Cette différence entre site périphérique (en pratique brachial) et central est appelée « l'amplification de pression pulsée » et son importance correspond à une valeur approximative de 14 mm Hg [132]. Elle peut également être présentée sous la forme d'un ratio de ces deux pressions.

Avec le vieillissement, la rigidité artérielle induit une augmentation de la vitesse de propagation des ondes conduisant à un retour rapide de l'onde réfléchie sur l'onde incidente augmentant d'autant le pic systolique au niveau périphérique comme au niveau central.

Les pressions brachiales sont un bon reflet des pressions centrales chez le sujet âgé.

Wilkinson [133] a démontré que le phénomène d'amplification était inversement proportionnel à la pression diastolique. Ainsi la pression diastolique périphérique est un meilleur prédicteur de la pression centrale systolique ou pulsée. Cela explique pourquoi la pression diastolique, plus que systolique, est principalement prédictive chez le sujet jeune [111].

La limite est que le signal reste calibré à partir d'une mesure conventionnelle de la PA à l'aide d'un brassard.



Figure 34. Exemple de rapport de l'analyse de l'onde de pouls obtenu avec le logiciel SphygmoCor. D'après AtCor Medical.

1.5.4.1. Facteurs influençant l'amplification de l'onde de pression

- Propriétés viscoélastiques des gros troncs artériels

Nous avons donc vu précédemment que le principal déterminant de l'onde de pression était la rigidité des artères de distribution constituées par les GTA. Celle-ci aboutit à une augmentation de la VOP dont la conséquence est l'augmentation de la pression systolique centrale et la baisse de la pression diastolique centrale par retour précoce.

- Taille du patient

La taille du patient, déterminant logiquement celle des vaisseaux et notamment l'aorte, joue un rôle dans le phénomène d'amplification. Plus le sujet est petit et plus le retour des ondes de réflexion sera précoce, déterminant une pression systolique centrale plus élevée. Mais celle-ci le sera également chez des sujets plus grands en raison d'une amplification de l'onde de pouls plus importante.

- Fréquence cardiaque

La FC représente un mécanisme plus complexe et mal élucidé de modification de l'onde de pouls et les études sont contradictoires. Si celle-ci augmente la PA périphérique, elle ne semble pas modifier la CPAS. L'augmentation de la CPAS induite par l'élévation de la FC serait contrebalancée par une diminution de l'Aix en raison d'une arrivée plus tardive au niveau aortique [134].

1.5.4.2. Intérêt de l'analyse de la pression artérielle centrale

En 2004, l'étude REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOllEd double-bliNd study) conduite par London et al. [135] a exploré les variations se produisant au sein de la pression centrale chez 471 patients hypertendus recevant soit un traitement par perindopril (per) et indapamide (ind) soit un traitement par aténolol. A 12 mois, la BPAS était significativement plus basse dans le groupe « per/ind » (138 mm Hg vs 143 mm Hg ; $p=0,0119$). Les PAD périphériques (BPAD) et centrales (CPAD) étaient comparables. La baisse de la CPAS était significativement plus importante dans le groupe « per/ind » par rapport au groupe aténolol (128 mm Hg vs 141 mm Hg ; $p<0,0001$).

En 2005, l'ACCT a cherché à établir des valeurs normales pour les mesures de PA centrale dans la population générale. 4001 patients sains et normotendus ont été ainsi étudiés. La CPAS augmentait avec l'âge et ses valeurs étaient plus faibles chez la femme jusqu'à 60 ans pour atteindre un maximum de 120 ± 11 mm Hg chez l'homme et 120 ± 8 mm Hg chez la femme. Par ailleurs la CPP était plus élevée chez la femme après 50 ans [110].

En 2006 l'étude CAFE (Conduit Artery Function Evaluation), une sous-étude d'ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) a montré chez 2073 patients hypertendus que la différence d'évènements cardiovasculaires sur 5,5 ans n'était pas corrélée avec une baisse significative de la PAS ou de la BPP dans le groupe amlodipine vs aténolol, tandis qu'elle était significativement corrélée avec une baisse de la CPP mais également avec une baisse la CPAS dans ce groupe-là [136].

La mesure de la PA au niveau brachial ne semble donc pas être le meilleur indicateur d'évaluation de l'efficacité des traitements antihypertenseurs à l'inverse de la CPP semblant mieux objectiver la post-charge imposée au ventricule gauche.

Comme il n'existe pas de différence concernant les autres marqueurs que sont la VOP et la pression au point d'inflexion, les modifications sont attribuées à une plus faible augmentation de pression liée à une diminution de l'onde de réflexion. L'étude CAFE est une des rares études

mm Hg de la CPP. (Figure 36) Par ailleurs cette étude ne démontrait pas d'avantage à la mesure de la CPP par rapport à la BPP.

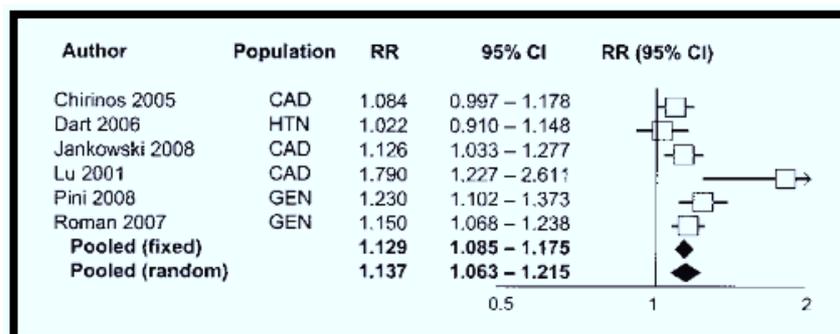


Figure 36. . Risque (RR) d'évènements cardiovasculaires pour chaque augmentation de 10 mm Hg de la CPP. Les boîtes représentent le RR et les lignes l'intervalle de confiance à 95% (95% CI) de chaque étude. Les diamants et leur largeur représentent le RR et l'IC à 95% respectivement. CAD : coronaropathie, GEN : population générale, HTN : hypertension. D'après Vachoupoulos C. et al. *Eur Heart J*, 2010 [140].

L'étude de Kampus et al. en 2011 [126] comparant l'effet de deux bêtabloquants, le nébivolol et le métoprolol, chez 80 patients hypertendus non traités montrait que la réduction des CPAS, CPAD et CPP n'étaient significatives que dans le groupe nébivolol.

Une précédente étude de Dhakam en 2008 [127] avait retrouvé des résultats similaires en comparant le nébivolol à l'aténolol. Cet effet est expliqué par l'effet vasodilatateur du nébivolol et de son effet positif sur le remodelage des artères de petit calibre permettant de réduire l'intensité de la réflexion sur les sites de réflexion. A l'inverse, les bêtabloquants cardiosélectifs ne réduisent pas les résistances périphériques totales ou l'activité sympathique, ce qui pourrait conduire à une vasoconstriction des artères de petit calibre et augmenter le ratio média/lumière.

Ces résultats sont néanmoins en contradiction avec ceux de l'étude ANBP2 (Australian National Blood Pressure Study 2) qui retrouvait une absence de prédictivité de la CPP pour les évènements cardiovasculaires à l'inverse de la BPP chez 484 femmes âgées de plus de 65 ans [141].

L'analyse des chiffres de la CPAS, reflet plus fidèle de la post-charge imposée au myocarde, prédit de manière supérieure aux chiffres donnés par le brassard l'apparition d'évènements cardiovasculaires. Ces résultats sont d'autant plus vrais pour ce qui concerne la CPP.

L'amélioration du profil tensionnel central est supérieure sous inhibiteurs du SRAA et inhibiteurs calciques principalement que sous bêtabloquants non vasodilatateurs. Elle reflète l'amélioration significative de la fonction des gros vaisseaux et un profil de modifications touchant à la fois les ondes de réflexion périphériques dont l'intensité est réduite par la diminution du tonus des artères musculaires lié à l'effet vasodilatateur et à la structure du réseau artériolaire.

Ainsi la PA centrale est un bien meilleur critère d'efficacité que la PA brachiale dans l'analyse des effets hémodynamiques des traitements au niveau des gros vaisseaux.

1.5.4.3. Intérêt de l'analyse de l'index d'augmentation

L'index d'augmentation (Aix) est le rapport entre l'amplitude de l'onde de réflexion, encore appelé augmentation de pression (AP), et la pression artérielle pulsée centrale (CPP). Il renseigne sur l'amplitude et la précocité des ondes de réflexion.

Au niveau aortique et sur des artères rigides, lorsque la superposition de l'onde réfléchie sur l'onde incidente intervient au temps systolique par le biais d'une VOP importante, elle conduit à l'élévation artificielle de la PAS induisant un travail cardiaque supplémentaire.

L'amplitude de réflexion est définie par le point d'inflexion (Pi), premier épaulement de la courbe de pression, et le pic de pression systolique. Ces paramètres sont caractérisés par la dérivée quatrième du signal de pression [100].

Chez un sujet adulte sain, le Pi est postérieur au pic systolique, l'Aix est inférieur à 20% voire souvent négatif avec une courbe diastolique convexe. Chez un sujet porteur d'une rigidité artérielle (communément âgé et hypertendu), le Pi est antérieur au Ps et l'Aix peut être supérieur à 40% (Figure 37) avec une morphologie de courbe diastolique qui, de convexe, peut devenir concave.

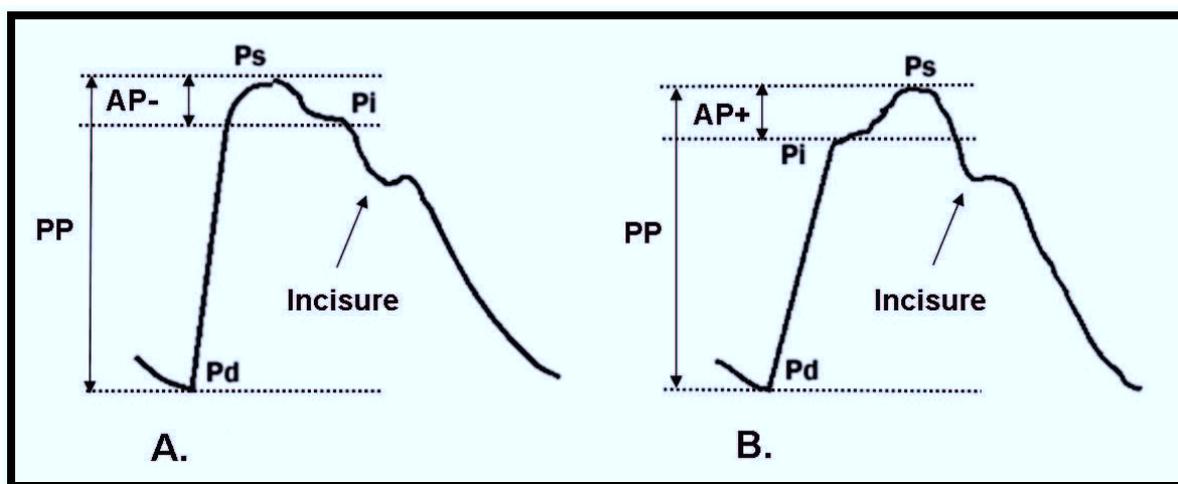


Figure 37. Courbe de pression artérielle aortique chez le sujet jeune (A.) et chez le sujet porteur d'une rigidité artérielle (B.) AP : Pression d'augmentation ; Pd : Pression diastolique ; Ps : Pression systolique ; Pi : Point d'inflexion ; PP : Pression pulsée [142].

Ainsi, l'Aix est un reflet supplémentaire de la rigidité artérielle notamment celle des petites artères périphériques, leur site de mesure de prédilection étant l'artère digitale [143].

Ce paramètre est souvent corrigé pour une FC à 75 bpm (Aix@75). En effet une FC élevée réduit l'Aix et inversement. Cela est dû au fait que l'élévation de la FC réduit la durée de la systole et retarde ainsi l'arrivée de l'onde de réflexion avec pour conséquence une diminution de l'Aix [134].

- Intérêt pronostique

McEniery a montré que sur une population de patients normotendus de 18 à 90 ans, exempts de pathologies cardiovasculaires, l'AP et l'Aix augmentent avec l'âge. Mais si la relation entre l'âge et l'AP est linéaire, les modifications dans l'Aix ne le sont pas et sont plus importants avant l'âge de 50 ans [110]. Ces données sont exposées dans la [Figure 38](#). L'Aix pourrait être ainsi un marqueur plus sensible du vieillissement artériel précoce chez des sujets jeunes, ce qui rejoint ainsi les constatations de Mitchell et *al.* [144]. Leurs résultats montrent par ailleurs la présence de valeurs plus importantes de l'Aix chez les femmes que chez les hommes même après ajustement sur la taille, mais aucune explication de ce phénomène n'est proposée.

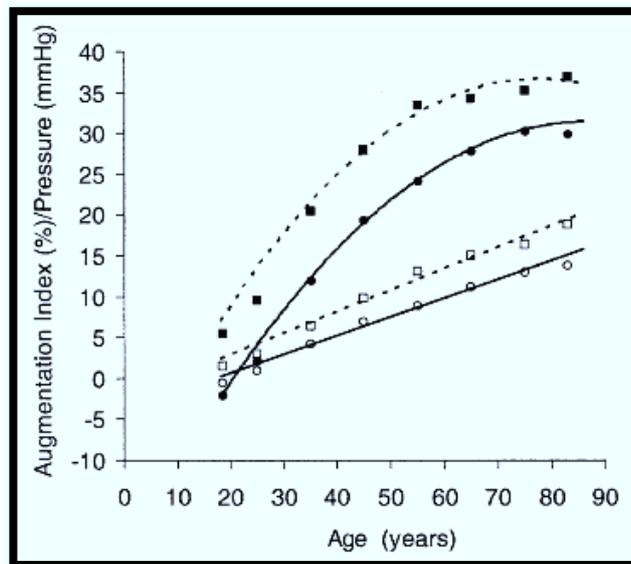


Figure 38. Effets de l'âge sur l'AP (ronds blancs pour les hommes, carrés blancs pour les femmes) et sur l'Aix (ronds noirs pour les hommes, carrés noirs pour les femmes) par courbes de régression. D'après McEniery et *al.* JACC, 2005 [110].

L'étude de London et *al.* en 2001 a concerné 180 patients porteurs d'une IRC terminale pendant une moyenne de 52 mois. L'Aix était un marqueur de mortalité chez ces patients hémodialysés, indépendamment des autres facteurs de risque. Pour chaque augmentation de l'Aix de 10%, le risque de mortalité cardiovasculaire et générale augmente d'environ 50%. De plus, pour chaque augmentation de la VOP de 1 m/s, il y a une augmentation de 39% de la mortalité totale corrigée [145].

Weber et *al.* en 2005 ont suivi pendant 2 ans 262 patients hospitalisés pour réalisation d'une coronarographie avec angioplastie chez lesquels une mesure de l'Aix@75) était recueillie à l'admission. L'Aix était un marqueur pronostic indépendant de morbidité cardiovasculaire avec un RR de 80% à chaque tertiles d'Aix (-19% à 18%, 19% à 26% à 53%) [146].

La méta-analyse de Vlachopoulos en 2010 [140] a recherché la valeur pronostique de l'Aix sur les évènements cardiovasculaires et la mortalité. Concernant les évènements cardiovasculaires il existait une hétérogénéité parmi les 5 études pertinentes regroupant 1326 patients ($I^2=63,3$; $p=0,028$). Les résultats montraient une augmentation de 31,8% du RR d'évènements cardiovasculaires pour chaque augmentation absolue de 10% de l'Aix. (Figure 39a)

Concernant la mortalité totale, on ne retrouvait pas d'hétérogénéité parmi les 3 études pertinentes regroupant 569 patients ($I^2=42,9$; $p=0,017$). Il existait une augmentation du RR de 38,4% de mortalité totale pour chaque augmentation absolue de 10% de l'Aix. (Figure 39b)

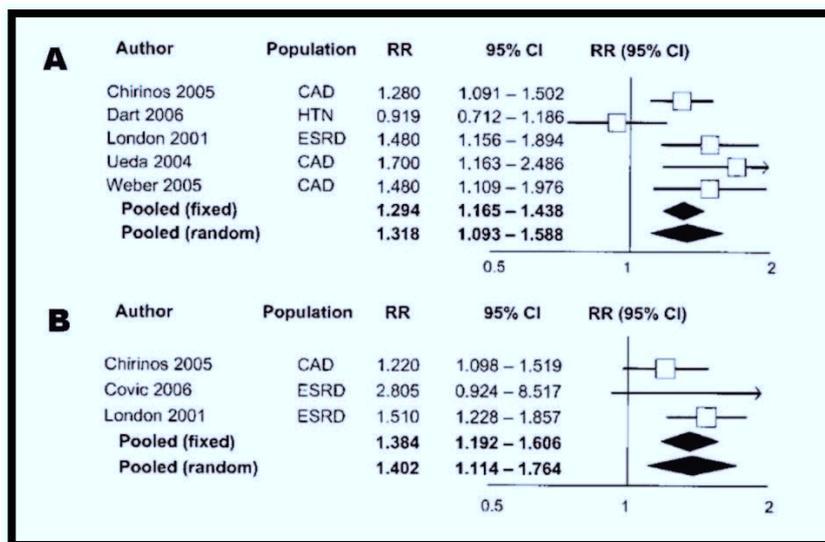


Figure 39. Risque relatif (RR) d'évènements cardiovasculaires (A) et de mortalité tout-cause (B) pour chaque augmentation absolue de 10% de l'Aix. Les boîtes représentent le RR et les lignes l'intervalle de confiance à 95% (95% CI) de chaque étude. Les diamants et leur largeur représentent le RR et l'IC à 95% respectivement. CAD : coronaropathie, ESRD : insuffisance rénale chronique terminale, HTN : hypertension. D'après Vlachopoulos C. et al. Eur Heart J, 2010 [140].

Les hommes noirs présentent des valeurs d'Aix plus élevées comparées à des hommes caucasiens du même âge avec des pressions brachiales similaires [147].

- Intérêt thérapeutique

L'étude REASON, développée plus haut [135], montre une diminution de l'Aix plus importante dans un groupe de patients hypertendus traités par perindopril et indapamide par rapport à un groupe traité par aténolol (26% vs 30% ; $p=0,0057$) rejoignant la tendance mise en évidence avec la BPAS et la CPAS auparavant.

L'étude J-CORE [125] retrouvait également une baisse plus importante de l'Aix@75 à 24 semaines dans le groupe traité par azelnidipine vs hydrochlorothiazide en association avec l'olmésartan (25,4% vs 28,2% $p<0,001$).

L'étude EXPLOR [139] mettait en évidence une amélioration significativement supérieure de l'Aix chez des sujets hypertendus traités par amlodipine-valsartan vs amlodipine-aténolol (-

6,5% $p=0,013$) même après ajustement à la FC tandis que la BPAS et la BPP entre les deux groupes étaient comparables.

Dans l'étude de Kampus et *al.* en 2011 [126] il n'existait pas de diminution dans l'Aix chez des patients hypertendus traités par deux bêtabloquants différents : le nébivolol et le métoprolol. Il n'existait pas non plus de corrélation entre les modifications de l'Aix et celles de la FC.

La méta-analyse de Shahin et *al.* en 2012 [129] montre également l'effet bénéfique des IEC sur l'Aix en comparaison avec le placebo dans 7 études. Ce bénéfice n'était pas plus important pour les IEC que pour les autres antihypertenseurs en dehors des bêtabloquants.

Il existe donc 2 mécanismes principaux responsables de l'amélioration du profil tensionnel par le biais de l'onde de pouls :

- Le premier correspond à la diminution de l'intensité de l'onde par la réduction du coefficient de réflexion.
- Le second correspond à l'amélioration du timing de retour de l'onde de pouls au cours de la systole permettant de diminuer l'amplification systolique : soit par diminution du délai de retour de l'onde réfléchie (par diminution de la VOP ou modification des zones de réflexion vers la distalité) soit par réduction du temps d'éjection ventriculaire gauche.

Les traitements ayant un effet vasodilatateur tels que les inhibiteurs du SRAA et les inhibiteurs calciques semblent avoir un effet plus important sur la diminution du coefficient mais aussi du délai des ondes de réflexion. Cela expliquerait une diminution de la CPAS [148]. Cependant les traitements diurétiques ne semblent pas avoir d'effets aussi efficaces [149] car ils ne modifient que modestement la structure micro-vasculaire. Les traitements par bêtabloquants vasodilatateurs tendent plutôt vers une augmentation de l'Aix et de la PA centrale [136, 150] tandis que ceux, non vasodilatateurs, seraient supérieurs pour réduire la CPP [151].

1.5.4.4. Intérêt de l'analyse de la pression d'augmentation

L'AP représente la part de l'onde réfléchie dans le signal de pression et se superpose ainsi à l'onde incidente pour déterminer le niveau de pression systolique.

Le total de l'augmentation s'élève à mesure que les artères deviennent rigides. Chez le sujet jeune, il n'est pas rare de ne pas constater d'augmentation. Le pic systolique correspond alors au pic du flux d'éjection et l'épaule systolique intervient dans un second temps.

Cette AP conditionne la charge imposée durant la systole aux fibres myocardiques.

Il s'agit d'un indice marginal en comparaison des précédents, notamment de l'Aix qui intègre à la fois l'AP et la CPP.

- Intérêt pronostique

L'équipe de Chirinos [152] a étudié en 2005 la valeur pronostique de l'AP chez 297 hommes porteurs d'une coronaropathie. Le RR d'événements cardiovasculaire était de 20% pour chaque 10 mm Hg d'AP supplémentaire, même après ajustement, notamment sur la BPP. De même l'AP était prédictive de la mortalité avec un RR de 18% pour chaque 10 mm Hg supplémentaire.

Nous avons également évoqué l'AP dans le chapitre précédent sur l'Aix étudié dans l'étude de McEniery qui mettait en exergue une élévation linéaire de l'AP avec l'âge avec des chiffres plus élevés chez la femme que chez l'homme pour un même groupe d'âge, illustré dans la [Figure 38](#) [110].

- Intérêt thérapeutique

L'étude CAFE en 2006 souligne l'existence d'une différence significative de 3,8 mm Hg d'AP dans le bras aténolol ± thiazide présentant un taux d'évènements cardiovasculaires accru en comparaison avec le bras amlodipine ± perindopril ($p < 0,0001$). L'AP était une variable statistiquement associée avec le critère composite primaire même après ajustement.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la reproductibilité intra-observateur des paramètres liés à la tonométrie d'aplanation chez des sujets hypertendus.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les déterminants des paramètres liés à la tonométrie d'aplanation ainsi que leurs corrélations individuelles.

Patients et Méthodes

1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude transversale avec analyse de reproductibilité.

De janvier à avril 2012, 30 volontaires (10 femmes et 20 hommes) d'âge moyen 53,3 +/- 16,7 ans (échelle de 19 à 81 ans) ont été admis au Centre de Prévention des Maladies Cardio-Vasculaire (CPMCV) du service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (France) dans le cadre d'un bilan d'HTA.

Le consentement oral des patients était requis, en particulier sur le principe de revenir pour une nouvelle tonométrie 4 jours plus tard.

1.1. Critères d'inclusion

L'ensemble des participants étaient des patients âgés de plus de 18 ans, hommes ou femmes, admis pour bilan étiologique de leur HTA dans le service de cardiologie du CHU de Poitiers.

1.2. Critères de non inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire.

2. Protocole

2.1. Schéma de l'étude

Les volontaires étaient recrutés au cours de bilan d'HTA en hôpital de jour ou en hospitalisation non programmée.

Le premier jour les caractéristiques recueillies par l'interrogatoire et le dossier médical étaient les suivantes :

- Données générales : âge (années), sexe, taille (cm), poids (kg), indice de masse corporelle (IMC) (kg/m^2), FC (bpm). Un patient était défini comme « obèse » lorsque son IMC était supérieur ou égal à 30 kg/m^2 .
- Antécédents médicaux :
 - o Durée de l'HTA, tabagisme (absence, sevré ou actif), diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil (SAS).
 - o Coronaropathie, accident ischémique transitoire (AIT) ou AVC constitué, atteinte aortique (dissection ou anévrisme), AOMI, sténose artérielle rénale.
- Nombre et classe des traitements antihypertenseurs habituels
- Données biologiques collectées au cours dans le cadre du bilan : créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), débit de filtration glomérulaire (DFG) (mL/min/1,73 m^2), cholestérol total (g/L), LDL-c (g/L), HDL (g/L), glycémie à jeun (g/L), présence d'une microalbuminurie (entre 30 et 300 mg/24h) ou d'une protéinurie ($> 300 \text{ mg/24h}$).
- Le calcul du score de Framingham, évaluant le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire à 10 ans était calculé pour chaque patient.
- Mesures de la pression artérielle périphérique: Un premier recueil de paramètres était réalisé le premier jour (T1). Une PA, servant de calibrage, était notée par un brassard automatique homologué, afin de minimiser l'influence de l'investigateur, en position humérale au niveau du bras droit chez des patients en décubitus dorsal et dans une ambiance calme depuis plus de 5 minutes. Il était conseillé au patient de ne pas avoir fumé, bu de café ou d'alcool dans les 12 heures précédentes. Les données de PAS, PAD, PAM ainsi que la PP étaient relevées.
- Mesures de la rigidité aortique : Dans le même temps, une analyse par le système SphygmoCor® (Atcor Medical, Sydney, Australia) permettait :
 - o La détermination de la courbe de pression artérielle centrale :

Un recueil du pouls radial homolatéral à la prise de PA était réalisé et les paramètres de tracé étaient enregistrés durant une période de 10 secondes environ, permettant de couvrir un cycle respiratoire, soit le moyennage d'une dizaine d'onde de pouls. La courbe de PA centrale était ainsi estimée par application d'une fonction de transfert et ses différentes caractéristiques étaient obtenues : la pression aortique centrale

(systolique, diastolique, moyenne et pulsée en mm Hg), la pression d'augmentation (AP en mm Hg), l'index d'augmentation en valeur absolue (Aix en %) et rapporté à une FC à 75/min (Aix@75). Une FC (bpm), automatiquement mesurée par l'appareil, était recueillie. Trois mesures successives étaient réalisées et la mesure portant l'indice opérateur le plus élevé, donc considérée comme la plus précise était retenue. L'indice opérateur est un pourcentage basé sur la combinaison de trois indices mesurés par l'appareil que sont la « hauteur moyenne de la pulsation », la « variation de la hauteur de la pulsation » et la « variation diastolique ». Un index supérieur à 90% est recommandé pour considérer la mesure comme fiable.

- La détermination de la vitesse de l'onde de pouls :

Le recueil du pouls carotidien droit et fémoral droit était réalisé selon les mêmes méthodes que pour la détermination de la PA centrale. Pour chaque site une synchronisation avec l'onde R sur tracé ECG était nécessaire pour déterminer le temps de transit du pouls. La distance était estimée par utilisation de la méthode du retranchement de la distance « CA-MS » à celle de la distance « MS-FA », qui est celle imposée par le dispositif. Sa mesure était obtenue à l'aide d'un mètre-ruban en ligne droite sans suivre les courbes anatomiques. La VOP (m/s) était fournie à l'aide d'un enregistrement d'une durée de 10 s environ, permettant de couvrir un cycle respiratoire et d'obtenir une valeur moyenne sur une dizaine de pulsations ainsi que l'écart-type (SD) associé (m/s et %). 3 mesures successives étaient là-aussi pratiquées et la mesure dont l'écart-type était le plus faible était considérée comme la plus fiable et retenue. Une nouvelle mesure de la FC, fournie au cours de cette mesure était notée.

Les patients étaient reconvoqués dans les 4 jours pour le second recueil de paramètres (T2). Celui-ci était effectué dans les mêmes conditions que le recueil initial (traitements identiques notamment) et dans la même tranche horaire afin de s'affranchir des variabilités nyctémérales de la PA.

3. Analyse statistique

Les données recueillies dans un tableau Microsoft[®] Excel, ont été traitées à l'aide du logiciel StatView[®] version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), du logiciel SPSS[®] 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) pour la mesure du coefficient de corrélation intra-classe (ICC), de corrélation r et de détermination r^2 et enfin du logiciel GraphPad Prism[®] 5.01 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) pour l'élaboration des graphes de Bland-Altman.

3.1. Caractéristiques générales

Les variables quantitatives paramétriques sont décrites par la moyenne et l'écart-type, les variables non-paramétriques (glycémie à jeun, déviation standard de la VOP) par la médiane puis le premier (Q1) et troisième (Q3) quartile. Les valeurs logarithmiques des variables non-paramétriques étaient utilisées lors des analyses univariées.

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif brut (n) et le pourcentage (%) correspondant.

Les valeurs issues de la tonométrie et utilisées en dehors de l'analyse de reproductibilité étaient basées sur la moyenne des mesures des 2 jours de recueil : test (T1) et retest (T2).

3.2. Reproductibilité des paramètres de tonométrie

L'ensemble des mesures relevant de l'évaluation de la reproductibilité entre T1 et T2 (pressions au brassard et paramètres de la tonométrie) étaient soumis au calcul de leur moyenne, de leur valeur minimale et maximale et de leur écart-type.

L'analyse de reproductibilité était basée sur :

- La réalisation d'un *test de Student* pour séries appariées entre les mesures T1 et T2 de chaque variable afin de rechercher l'existence d'une différence significative entre les moyennes des 2 groupes. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.
- Le calcul du *coefficient de variation de reproductibilité* (CVR) correspondant au rapport entre l'écart-type et la moyenne des différences entre les mesures T1 et T2 et leur moyenne.
- Le calcul du *coefficient de corrélation intra-classe* (ICC) permettant d'estimer la concordance entre les 2 mesures successives et ainsi leur reproductibilité. Un modèle mixte à 2 facteurs avec recherche de cohérence absolue était utilisé. Un ICC inférieur à 0,60 était considéré comme faible, entre 0,60 et 0,79 comme adéquat et supérieur à 0,80 comme excellent.
- La réalisation d'un graphe *de Bland et Altman*, qui compare les moyennes des mesures à leur différence, permettant une évaluation graphique de leur concordance. Il fournit en outre une analyse du biais (moyenne des différences) et de l'intervalle de confiance, compris entre $-1,96SD$ et $+1,96SD$, où se situent 95% des points.
- La réalisation d'une régression linéaire par analyse bivariée avec calcul du coefficient de corrélation de *Pearson* r , qui fournit le degré de relation linéaire entre deux variables paramétriques, et du coefficient de détermination r^2 (carré du coefficient de corrélation) qui correspond à la proportion de variance expliquée par rapport à la variance totale.

3.3. Déterminants des paramètres de tonométrie

Le calcul des déterminants des paramètres de tonométrie d'aplanation était basé sur :

- Le test du *Chi-deux* pour la comparaison de variables qualitatives ou par le test F de *Fischer* en cas d'effectif attendu inférieur à 5.

- Le test t de *Student* pour comparaison de variables quantitatives appariées et des variables qualitatives et qualitatives.

- Le calcul du coefficient de corrélation r de *Pearson* et du coefficient de détermination r^2 pour l'évaluation du lien entre 2 variables quantitatives non-appariées avec lorsque nécessaire, réalisation d'un modèle de régression linéaire.

- La réalisation d'un modèle de régression logistique lorsque nécessaire, construit à l'aide d'une procédure descendante pas à pas en prenant en compte les variables présentant un degré de liaison statistique minimal ($p < 0,10$) dans le modèle maximal. Les résultats sont donnés sous la forme d'odds-ratio (OR) et de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de l'OR.

Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

Résultats

1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales de la population étudiée sont présentées dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 Caractéristiques générales de la population.			
Variables	Population (n=30)	Variables	Population (n=30)
Age (ans)	53,3 ± 16,7	LDL-c (g/L)	1,06 ± 0,36
Sexe (homme, %)	66,7 (n=20)	HDL (g/L)	0,49 ± 0,17
Taille (cm)	169,8 ± 8,9	Statut rénal	
Poids (kg)	78,9 ± 16,6	Microalbuminurie (%)	30 (n=9)
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 4,4	Protéinurie (%)	16,7 (n=5)
Obèses (%)	30 (n=9)	Pression brachiale	
Tabagisme actif (%)	36,7 (n=11)	PAS (mm Hg)	146 ± 27
Dyslipidémie (%)	50 (n=15)	PAD (mm Hg)	79,7 ± 14,4
Diabète (%)	23,3 (n=7)	PAM (mm Hg)	101,5 ± 17
Syndrome d'apnée du sommeil (%)	16,7 (n=5)	PP (mm Hg)	66,3 ± 20
Nombre de traitements anti-HTA	2,8 ± 1,3	Pression centrale	
Durée HTA (années)	15,5 ± 13,9	PAS (mm Hg)	131 ± 22,8
Complications cardiovasculaires		PAD (mm Hg)	80,7 ± 14,7
Total (%)	53,3 (n=16)	PAM (mm Hg)	101,5 ± 17
Coronaropathie (%)	36,7 (n=11)	PP (mm Hg)	50,3 ± 16
AVC/AIT (%)	6,7 (n=2)	AP (mm Hg)	12,5 ± 8
Atteinte aortique (%)	13,3 (n=4)	Aix (%)	23,6 ± 10,5
Sténose des artères rénales (%)	3,3 (n=1)	Aix @ 75bpm (%)	20,2 ± 10,5
AOMI (%)	16,7 (n=5)	FC (bpm)	67,8 ± 10,7
Score de Framingham (%)	21,9 ± 18	Indice opérateur (%)	96 ± 3,4
Biologie		Vélocité de l'onde de pouls	
Glycémie à jeun (g/L)	0,95 ; (0,84 -1,06)	VOP (m/s)	8,4 ± 2,5
Créatininémie (µmol/L)	79,2 ± 14	VOP SD (m/s)	0,55 ; (0,35-0,85)
DFG (MDRD) (mL/min/1,73m ²)	85,6 ± 27,1	VOP SD (%)	6,25 ; (5-8,5)
Cholestérol total (g/L)	1,77 ± 0,41	FC (bpm)	65,9 ± 10,8

Les données sont présentées en moyenne (± écart-type) pour les variables paramétriques ou en médiane (Q1-Q3) pour les variables non paramétriques. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage (%) et effectif brut (n). AIT: accident ischémique transitoire; Aix: Index d'augmentation; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AP: pression augmentée; AVC: accident vasculaire cérébral; DFG: débit de filtration glomérulaire; FC: fréquence cardiaque; HDL: high density lipoprotein; HTA: Hypertension artérielle; IMC: indice de masse corporelle; LDL: Low density lipoprotein; MDRD: modification of the diet in renal disease; PAD: pression artérielle diastolique; PAM: pression artérielle moyenne; PAS: pression artérielle systolique; PP: pression pulsée; SD: deviation standard; VOP: vélocité de l'onde de pouls.

La population étudiée a ciblé 30 patients d'âge moyen 53,3 ans avec une majorité d'hommes (66,7%). La durée d'évolution de l'HTA était en moyenne de 15,5 années et les patients prenaient en moyenne 2,8 traitements antihypertenseurs.

Plus d'un tiers des patients était tabagique actif, la moitié était dyslipidémique et près du quart avait un diabète de type 2 associé.

Par ailleurs plus de la moitié de la population avait déjà présentée une complication cardiovasculaire, majoritairement d'origine coronarienne.

Le score de Framingham moyen était élevé à 21,9%.

Aucune exclusion n'a été réalisée en raison de l'absence de patients porteurs d'une fibrillation auriculaire connue ou découverte au cours de l'étude.

La *Figure 40* montre le nombre de catégories différentes de traitements antihypertenseurs utilisés quotidiennement par chaque patient.

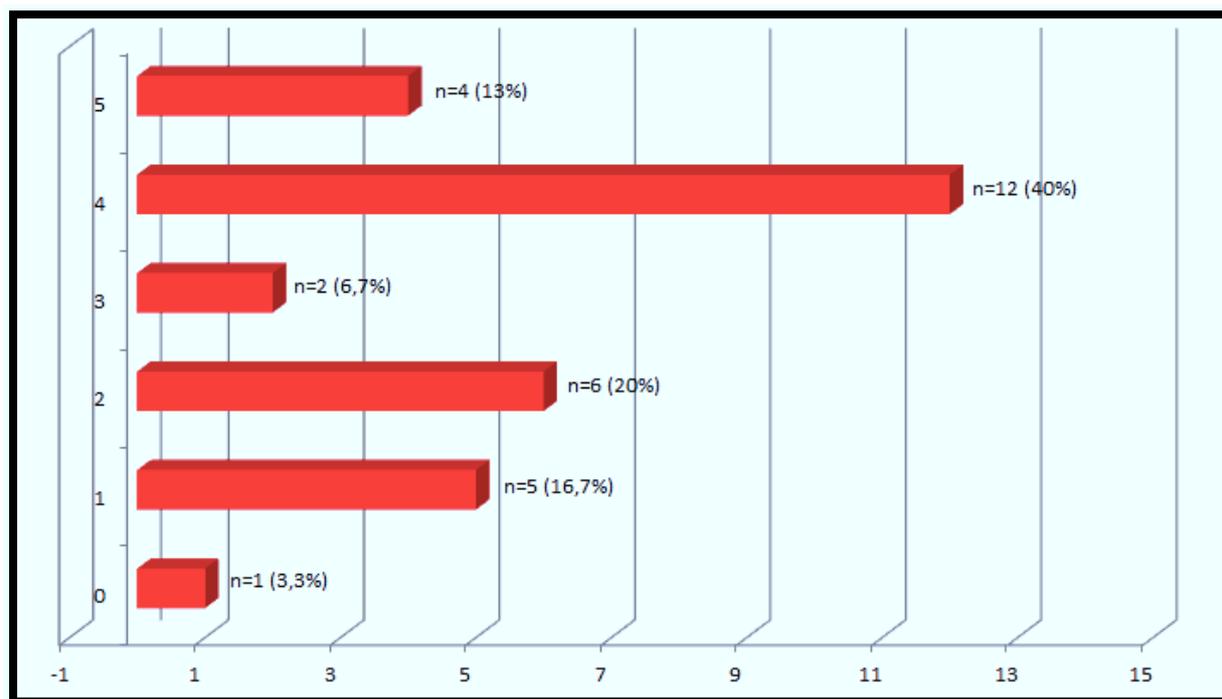


Figure 40. Nombre de traitements habituels antihypertenseurs de la population. En ordonnée le nombre de classes de traitements antihypertenseurs pris quotidiennement (0 à 5) et en abscisse le nombre de patients correspondant à chaque catégorie, en effectif brut (n) et pourcentage (%).

Une majorité avait une quadrithérapie anti-hypertensive (40%) reflétant donc une population porteuse d'une HTA évoluée ou réfractaire. 13% avaient même une pentathérapie et seulement 1 patient (3,3%) ne prenait aucun traitement médical en dehors des règles hygiéno-diététiques.

La *Figure 41* détaille l'utilisation des traitements anti-hypertenseurs de la population. L'ensemble des classes anti-hypertensives étaient présentes.

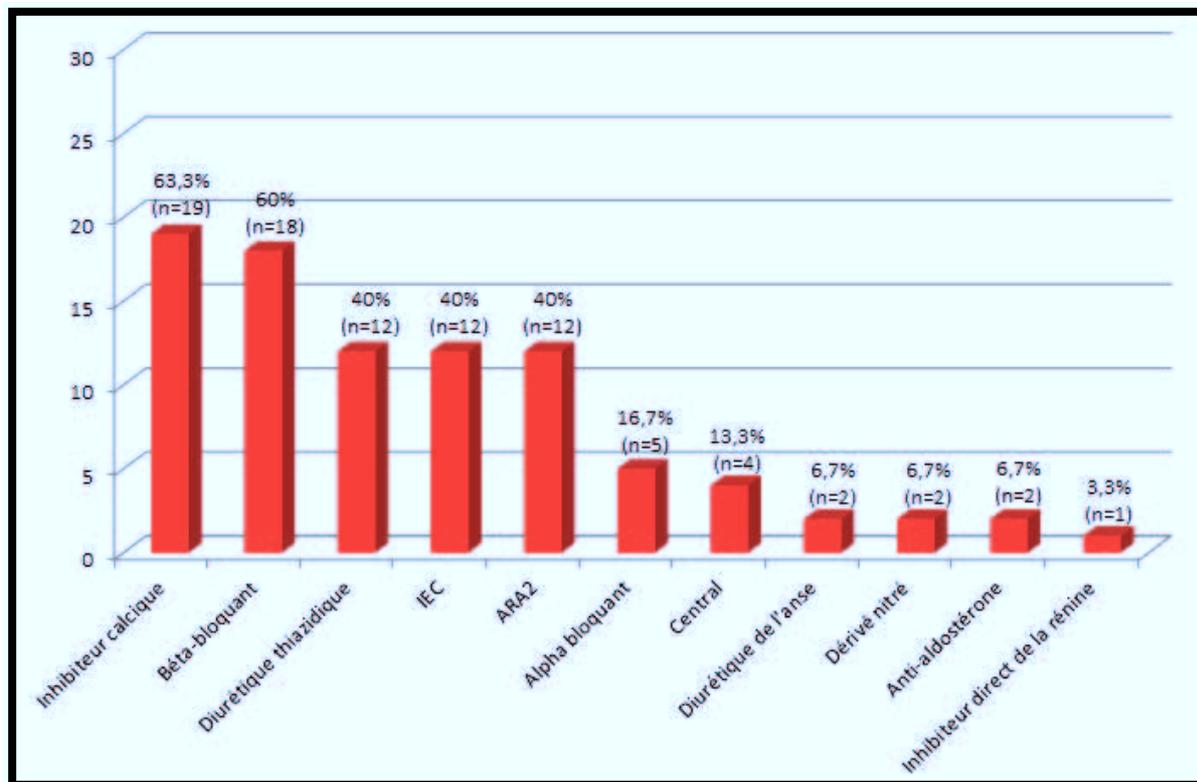


Figure 41. Effectif des différentes classes de traitements antihypertenseurs de la population. ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les effectifs sont donnés en population brute (n) et pourcentage (%).

La grande majorité des patients bénéficiait de la prise d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (80%) avec une distribution équivalente entre les IEC et les ARAII (40%).

En seconde place les inhibiteurs calciques étaient prescrits à 63,3% des patients suivis de près par les bêtabloquants à 60%. Les diurétiques thiazidiques étaient présents chez 40% des patients.

Le reste des traitements avait une distribution marginale au regard des classes principales.

2. Mesures de la rigidité artérielle

Concernant l'analyse des paramètres de tonométrie, la CPP moyenne était de 50,3 mm Hg, l'AP était de 12,5 mm Hg, l'Aix moyen était 23,6%. Ces paramètres avaient un indice opérateur élevé à 96%.

La VOP moyenne était $8,4 \pm 2,5$ m/s avec une médiane de déviation standard de 0,55 m/s (soit 6,25%).

3. Reproductibilité

L'analyse des mesures réalisées au cours de T1 et T2 sont détaillées dans le [Tableau 2](#).

	Test 1 (T1)				Test 2 (T2)				Différence (T2 - T1)		p	ICC	IC 95%
	Moyenne	Min.	Max.	S.D.	Moyenne	Min.	Max.	S.D.	Moyenne	CVR (%)			
Pression brassard													
PAS (mm Hg)	149,6	97	226	31,9	142,4	98	205	24,9	-7,2	4,9	0,028	0,80	0,60-0,90
PAD (mm Hg)	81	58	110	15,2	78,4	53	107	15,4	-2,6	3,3	0,192	0,76	0,55-0,88
PAM (mm Hg)	103,8	73	141	19,1	99,2	71	136	16,8	-4,5	4,4	0,042	0,77	0,56-0,88
PP (mm Hg)	68,6	32	126	23,9	64	34	116	19	-4,6	6,9	0,130	0,71	0,47-0,85
Pression centrale													
PAS (mm Hg)	134,1	89	189	27,2	127,9	90	176	20,7	-6,2	4,7	0,040	0,76	0,55-0,88
PAD (mm Hg)	82	59	112	15,5	79,4	54	108	15,7	-2,7	3,3	0,171	0,77	0,58-0,88
PAM (mm Hg)	103,8	73	141	19,1	99,2	71	136	16,8	-4,5	4,4	0,042	0,77	0,56-0,88
PP (mm Hg)	52,1	24	111	19,5	48,5	20	86	15,2	-3,6	7,2	0,170	0,68	0,43-0,83
AP (mm Hg)	12,8	-1	45	10,3	12,3	-1	29	7,2	-0,5	4,0	0,707	0,63	0,65-0,80
Aix (%)	23,3	-2	59	12,3	24	-2	50	11,4	0,7	3,0	0,720	0,57	0,26-0,77
Aix@75bpm (%)	19,7	-6	49	11,4	20,7	-17	52	12,5	1	5,0	0,619	0,65	0,38-0,81
FC (bpm)	67,6	47	90	11,4	68,1	45	95	12,5	0,6	0,9	0,775	0,61	0,32-0,79
Index opérateur (%)	96,2	87	100	4,2	95,8	84	100	4,6	-0,4	0,4	0,693	0,21	-0,16-0,53
Vélocité de l'onde de pouls													
VOP (m/s)	8,4	4,6	15,9	2,8	8,3	5	16,1	2,5	-0,1	1,2	0,701	0,77	0,57-0,88
VOP SD (m/s)	0,7	0,1	2,1	0,5	0,7	0,2	2,8	0,5	0,02	2,9	0,741	0,72	0,50-0,86
VOP SD (%)	6,7	2	14	2,6	6,8	2	16	3	0,13	1,9	0,752	0,67	0,41-0,83
FC (bpm)	66	36	86	11,5	66,9	43	95	12,4	-0,6	0,9	0,569	0,72	0,49-0,85

Aix: index d'augmentation; AP: pression augmentée; CVR: coefficient de variation de reproductibilité; FC: fréquence cardiaque; IC 95%: intervalle de confiance à 95%; ICC: coefficient de corrélation intraclasse; PAD: pression artérielle diastolique; PAM: pression artérielle moyenne; PAS: pression artérielle systolique; PP: pression pulsée; SD: déviation standard; VOP: vélocité de l'onde de pouls.

Ce tableau montre la différence significative entre les mesures de BPAS entre T1 et T2 ($p=0,028$) avec une moyenne de 7,2 mm Hg en moins lors de la seconde mesure avec un CVR élevé à 4,9%. En revanche, il n'était pas noté de différence significative sur la mesure de la BPAD ($p=0,192$) ou sur la BPP ($p=0,130$).

Malgré leur différence significative, il existait donc une corrélation très forte entre la BPAS à T1 et à T2 avec un ICC à 0,80 et la réalisation d'une régression linéaire permettait d'illustrer cette corrélation avec des coefficients de corrélation et de détermination élevés, respectivement $r=0,72$ et $r^2=0,85$. ([Figure 42](#))

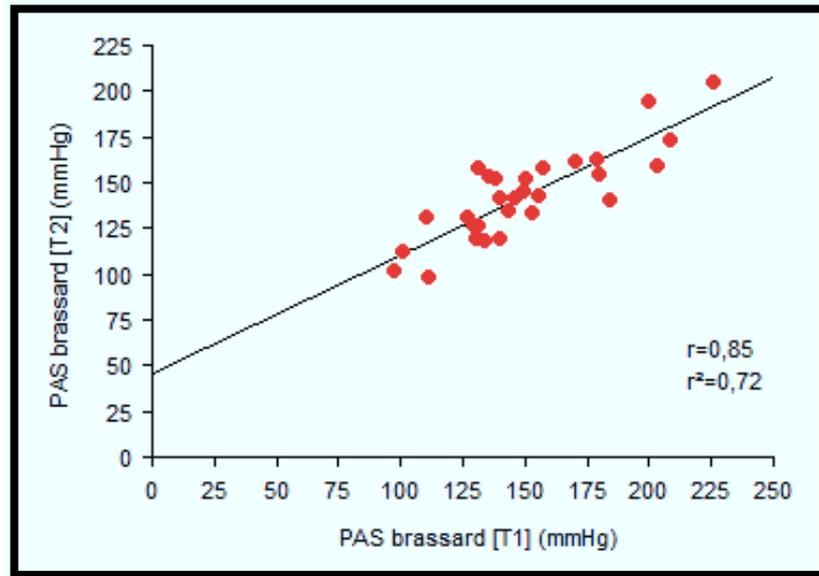


Figure 42. Modèle de régression linéaire illustrant la corrélation entre les mesures de la PAS à T1 et à T2.

Etant liées par une fonction de transfert, ces résultats étaient logiquement répercutés sur les valeurs centrales avec des niveaux de significativités similaires.

Il n'existait pas de différences significatives entre T1 et T2 concernant les mesures moins directement dépendantes du calibrage au brassard: Aix ($p=0,720$), Aix@75 ($p=0,619$), l'AP ($p=0,707$) et la VOP ($p=0,701$). Pour cette dernière mesure les écarts-types des mesures étaient comparables, que ce soit en valeur absolue ($p=0,741$) ou en valeur relative ($p=0,752$).

Par ailleurs, les mesures de la FC que ce soit lors de l'acquisition de la courbe de PA centrale ou de la VOP sont comparables, respectivement $p=0,775$ et $p=0,569$.

Concernant la reproductibilité entre les différentes mesures, malgré la baisse de PA significative entre T1 et T2 les mesures au brassard restaient parfaitement corrélées entre elles avec un ICC de 0,80 pour la BPAS et 0,76 pour la BPAD. Les mesures de la BPAM et de la BPP montraient aussi une très bonne reproductibilité, respectivement ICC=0,77 et ICC=0,71.

Concernant l'analyse de l'onde de pouls, les paramètres montrent une bonne reproductibilité pour la CPP (ICC=0,68) ainsi que l'AP (ICC=0,63). Cependant l'Aix montre une corrélation faible (ICC=0,57) mais qui était améliorée par l'ajustement à la FC (ICC=0,65).

La VOP était également un paramètre présentant une reproductibilité très bonne avec des moyennes non significativement différentes ($p=0,701$) dont la différence est de seulement 0,1 m/s correspondant à un CVR à 1,2% ainsi qu'un ICC à 0,77.

Des graphes de Bland-Altman ont été réalisés pour chaque paramètre mesuré afin d'évaluer visuellement la concordance entre les mesures à T1 et T2. (Figure 43) Ils fournissent également le biais qui correspond à la valeur de la moyenne des écarts à la moyenne déjà fournie par le Tableau 2.

On constate que les mesures de PA au brassard et centrale sont surtout fiables pour les pressions « standards » mais que la dispersion augmente pour des pressions élevées.

Les biais des BPAS et CPAS sont respectivement de - 7,2 mm Hg et - 6,2 mm Hg. Pour autant les mesures à T1 et T2 sont largement corrélées, il ne s'agit donc pas d'une erreur statistique aléatoire, ni d'une imprécision des brassards mais bien d'une erreur systématique dans la mesure de la pression artérielle sur laquelle nous reviendrons. La dispersion des mesures diastoliques est quant à elle plus homogène.

Les autres paramètres de compliance artérielle que sont la CPAS et la CPAD, ainsi que l'AP et l'Aix ne semblent pas être dépendants de l'évolution de la moyenne sous-jacente avec des biais faibles pour ces derniers: - 0,5 mm Hg pour l'AP et 0,7% pour l'Aix.

De même, concernant la VOP malgré un biais très faible à - 0,1 m/s il semble exister visuellement une perte de précision lors de l'élévation de la moyenne.

La mesure de la FC était également reproductible avec un biais faible à 0,6 bpm pour la FC recueillie avec l'analyse de l'onde de pouls et - 0,6 bpm celle recueillie avec la mesure de la VOP. Les CVR sont identiques et très bas à 0,9%.

Cependant on remarque une plus grande homogénéité dans les résultats de la FC mesurée au cours de l'analyse de l'onde de pouls contrairement à celle mesurée au cours de la mesure de la VOP.

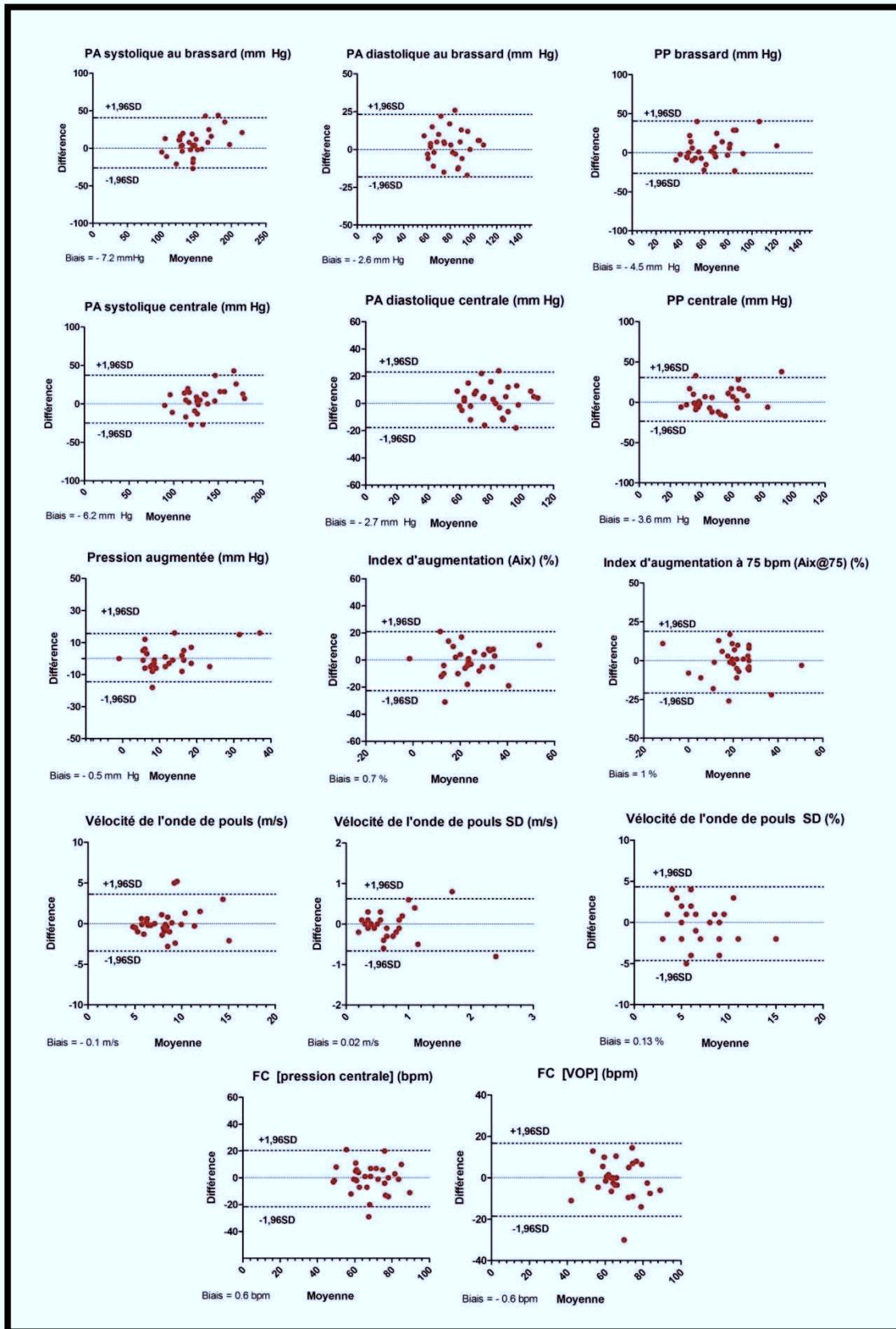


Figure 43. Graphes de Bland-Altman évaluant la reproductibilité des différents paramètres entre le premier et second test. Aix : index d'augmentation, FC : fréquence cardiaque, PA : pression artérielle, PP : pression pulsée, SD : déviation standard, VOP : Vitesse de l'onde de pouls.

4. Déterminants des paramètres de compliance artérielle

Les déterminants des paramètres de compliance artérielle sont présentés dans le **Tableau 3** pour les valeurs associées à l'analyse de l'onde de pouls et dans le **Tableau 4** pour celles associées à la VOP et à la PA au brassard.

	Pression artérielle centrale								
	PAS	PP	PP > 60mmHg	AP	AP>15mmHg	Aix	Aix > 25%	Aix@75	Aix@75 > 25%
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Age (années)	0,474	0,030	0,024	0,007	0,029	0,024	0,224	0,021	0,101
Sexe	0,683	0,683	0,398	0,027	0,029	0,003	0,007	0,005	0,007
Taille (cm)	0,346	0,396	0,948	0,012	0,030	0,003	0,011	0,003	0,011
Poids (kg)	0,116	0,929	0,397	0,377	0,615	0,144	0,060	0,363	0,286
IMC (kg/m ²)	0,198	0,710	0,307	0,704	0,549	0,994	0,449	0,596	0,836
FC (bpm)	0,420	0,359	0,663	0,341	0,238	0,419	0,088	0,103	0,804
PAS brassard (mmHg)	<0,001	<0,001	<0,001	0,062	0,017	0,780	0,435	0,774	0,847
PAD brassard (mm Hg)	<0,001	0,600	0,550	0,911	0,611	0,535	0,119	0,639	0,627
Obésité	0,755	0,737	0,794	0,598	-	0,487	0,283	0,937	0,283
Tabagisme actif	0,340	0,517	0,189	0,450	0,730	0,776	0,733	0,485	0,733
Dyslipidémie	0,504	0,846	0,690	0,139	-	0,045	0,256	0,020	0,256
Diabète	0,958	0,649	0,397	0,863	0,222	0,720	0,612	0,611	0,612
HTA (années)	0,302	0,041	0,033	0,011	0,040	0,103	0,234	0,067	0,121
Syndrome d'apnée du sommeil	0,023	0,164	0,008	0,617	0,729	0,958	0,397	0,878	0,397
Nombre de traitements habituels	0,010	0,018	0,006	0,024	0,079	0,231	0,927	0,088	0,854
Créatininémie (μmol/L)	0,301	0,029	0,312	0,081	0,101	0,354	0,387	0,407	0,355
DFG (MDRD) (mL/min/1,73m ²)	0,105	0,404	0,579	0,506	0,436	0,109	0,192	0,164	0,406
Cholestérol total (g/L)	0,697	0,425	0,536	0,708	0,173	0,161	0,216	0,161	0,310
LDL-c (g/L)	0,857	0,312	0,235	0,871	0,422	0,489	0,250	0,372	0,321
HDL-c (g/L)	0,014	0,007	0,616	0,006	0,130	0,075	0,311	0,084	0,281
Glycémie (g/L)	0,260	0,979	0,055	0,655	0,755	0,296	0,240	0,572	0,798
Statut rénal :		*	0,207	*	0,577	*	0,658	*	0,658
Protéinurique vs Normal	0,001	0,113	*	0,147	*	0,772	*	0,517	*
Microalbuminurique vs protéinurique	0,306	0,649	*	0,903	*	0,354	*	0,397	*
Normal vs Microalbuminurique	0,020	0,191	*	0,063	*	0,110	*	0,093	*
Score de Framingham (%)	0,010	0,068	0,014	0,471	0,525	0,882	0,306	0,554	0,973
Evènements cardiovasculaires	0,140	0,563	0,523	0,099	0,196	0,049	0,017	0,569	0,017
AVC/AIT	0,443	0,521	0,338	0,595	0,605	0,671	0,164	0,594	0,686
Coronaropathie	0,005	0,264	0,283	0,418	0,592	0,999	0,447	0,326	0,447
Atteinte aortique	0,255	0,902	0,815	0,547	0,704	0,670	0,552	0,474	0,552
AOMI	0,616	0,031	0,109	0,002	0,015	0,021	0,028	0,277	0,028
Sténose des artères rénales	-	-	0,120	-	0,150	-	0,181	-	0,181
Nombre d'évènements CV	0,138	0,494	0,964	0,203	0,301	0,112	0,042	0,709	0,339

AIT: accident ischémique transitoire; Aix: index d'augmentation; Aix@75: index d'augmentation ajusté à 75 bpm; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AP: pression augmentée; AVC: accident vasculaire cérébral; CV: cardiovasculaires; DFG: débit de filtration glomérulaire; FC: fréquence cardiaque; HDL: high density lipoprotein; HTA: Hypertension artérielle; IMC: indice de masse corporelle; LDL: Low density lipoprotein; MDRD: modification of the diet in renal disease; PAM: pression artérielle moyenne; PAS: pression artérielle systolique; PP: pression pulsée.

4.1. Pression artérielle systolique centrale

La CPAS était significativement corrélée avec les chiffres de BPAS et BPAD ($p < 0,001$).

Elle était significativement plus élevée chez les patients porteurs d'un SAS (151,8 mm Hg vs 126,9 mm Hg $p = 0,023$), présentant une protéinurie (153,7 mm Hg vs 119,2 mm Hg ; $p = 0,001$) et prenant le plus de traitement antihypertenseurs. A l'inverse les patients porteurs d'une coronaropathie avaient une CPAS significativement plus basse (116,3 mm Hg vs 139,6 mm Hg ; $p = 0,005$).

Le score de Framingham était également corrélé à la valeur de la CPAS et répondait à un modèle de régression linéaire ($y=118,09 + \text{framingham} \times 0,589$; $p=0,010$) avec un coefficient de corrélation faible à $r=0,46$ et un coefficient de détermination très faible ($r^2=0,22$). (Figure 44)

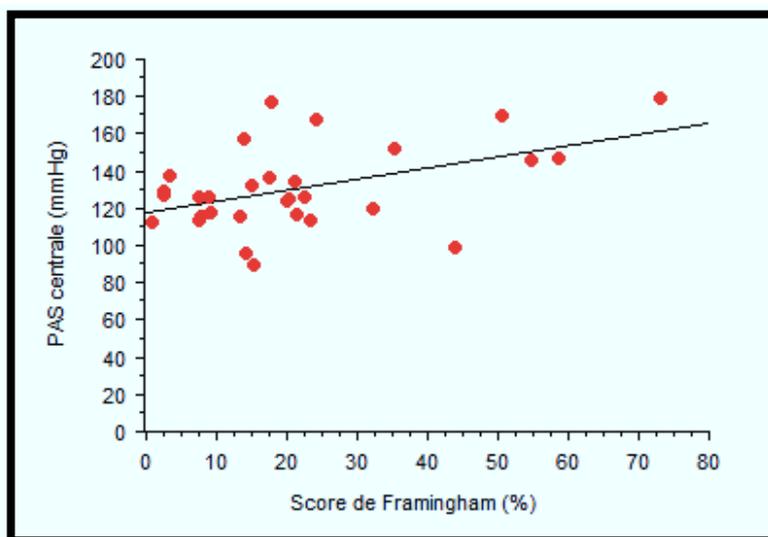


Figure 44. Modèle de régression linéaire illustrant la corrélation entre la CPAS et le score de Framingham.

4.2. Pression pulsée centrale

La CPP augmentait avec l'âge des patients avec lequel elle était significativement corrélée ($p=0,024$). Elle était significativement corrélée avec les mesures de BPAS ($p<0,001$) dont elle dépend directement via une fonction de transfert mais cependant pas avec la BPAD ($p=0,600$).

Elle était plus élevée chez les patients porteurs d'une HTA plus sévère : soit prenant plus de traitements, soit avec une HTA d'évolution plus ancienne.

Le score de Framingham était également corrélé à la valeur de la CPP. Il existait également une corrélation modeste négative avec la créatininémie ($r= -0,40$; $p=0,029$) et positive avec le HDL-c ($r=0,48$ $p=0,007$).

En prenant un seuil de 60 mm Hg (détectant 30% des patients), l'analyse multivariée réalisée après ajustement sur les autres variables statistiquement liées et procédure de régression retrouvait deux déterminants principaux de la CPP : l'âge avec un OR à 1,093 (par année) (IC95% : 1,001 – 1,196 ; $p=0,050$) et la **BPAS** avec un OR à 1,076 (IC95% : 1,015 – 1,141).

4.3. Pression et index d'augmentation

L'AP et l'Aix sont des paramètres de l'analyse de l'onde de pouls qui étaient surtout influencés par des **caractéristiques générales des patients (âge, taille, sexe)** mais avec des forces de corrélations modestes.

L'AP et l'Aix étaient ainsi corrélés avec l'**âge** des patients, respectivement $r=0,48$ ($p=0,007$) et $r=0,41$ ($p=0,024$) mais inversement corrélés avec la **taille** des sujets, respectivement $r= - 0,45$ ($p=0,012$) et $r= - 0,53$ ($p=0,003$).

Le **sexe féminin** favorisait leur élévation avec des moyennes de 17 mm Hg vs 10 mm Hg ($p=0,027$) pour l'AP et des moyennes de 31% vs 20% ($p=0,003$) pour l'Aix. Mais en dehors d'un seuil d'AP>15 mm Hg avec la BPAS ($p=0,017$), ces paramètres n'étaient pas significativement corrélés avec la mesure de BPAS et BPAD.

L'Aix n'était pas influencé par la fréquence cardiaque ($p=0,419$) alors qu'il s'agit de son principal déterminant, expliquant sa correction habituelle pour une fréquence à 75 bpm. Malgré l'absence de significativité, la réalisation d'un graphe de régression linéaire permet de réaliser que s'il n'existe pas de corrélation statistique, visuellement celle-ci semble se dessiner et la perte de la significativité peut être expliquée par quelques valeurs « aberrantes ». (Figure 45)

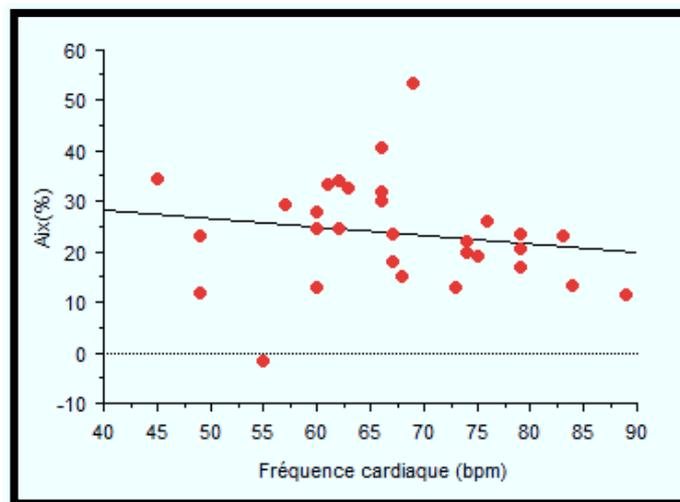


Figure 45. Modèle de régression linéaire illustrant la corrélation entre la fréquence cardiaque et l'Aix.

Une AP plus élevée était plus souvent présente chez les patients porteurs d'une **AOMI** (21,9 mm Hg vs 10,7 mm Hg $p=0,002$) et il existait une corrélation avec la valeur du **HDL-c** ($r=0,49$ $p=0,006$).

Là encore, une **HTA plus sévère** marquée par une **évolution plus ancienne** et un nombre **plus important de traitements** était associée à une AP plus élevée.

En prenant un seuil de 15 mm Hg (détectant 33,3% des patients), l'analyse multivariée réalisée après ajustement avec les autres variables statistiquement liées et procédure de régression retrouvait deux déterminants principaux : le **sexe féminin** et la **BPAS**.

Ainsi l'AP était plus élevée chez les femmes avec un OR très important à 61,97 (IC95% : 2,32 – 1657,73; $p=0,138$) et la BPAS avec un OR à 1,09 (IC95% : 1,017 – 1,169 ; $p=0,014$).

L'Aix était également plus souvent élevé chez les patients porteurs d'une **AOMI** (33,3% vs 21,7% $p=0,021$) ou d'une **dyslipidémie** (27,4% vs 19,8% $p=0,045$) et chez les patients ayant déjà une **atteinte cardiovasculaire clinique** (27,1% vs 19,6% $p=0,049$).

En utilisant un seuil d'Aix à 25% (détectant 30% patients), le **nombre de complications cardiovasculaires** devenait un déterminant en analyse univariée.

L'analyse multivariée réalisée après ajustement avec les autres variables statistiquement liées et procédure de régression retrouve un seul déterminant qui est le **sexe féminin** avec un OR à 9,33 (IC95% : 1,64 – 53,22 $p=0,012$).

La correction de l'Aix pour une FC à 75 bpm retrouve des résultats similaires à l'Aix non corrigé dans notre population (dont la FC n'était pas un déterminant) dont le **sexe féminin** reste le déterminant unique en analyse multivariée avec un OR à 8,5 (IC95% : 1,46 – 49,55 $p=0,0173$).

Tableau 4 Déterminants des paramètres de compli-ance artérielle en analyse univariée.				
	Vélocité de l'onde de pouls		Pression brassard	
	VOP <i>p</i>	VOP > 10m/s <i>p</i>	PP <i>p</i>	PP > 55 mmHg <i>p</i>
Age (années)	<0,001	0,050	0,219	0,390
Sexe	0,668	0,488	0,680	0,180
Taille (cm)	0,102	0,950	0,933	0,195
Poids (kg)	0,446	0,193	0,718	0,606
IMC (kg/m ²)	0,069	0,115	0,785	0,951
FC (bpm)	0,192	0,180	0,955	0,380
PAS brassard (mmHg)	0,004	0,002	<0,001	0,002
PAD brassard (mm Hg)	0,267	0,207	0,245	0,906
Obésité	0,236	0,109	0,883	0,804
Tabagisme actif	0,054	0,557	0,449	0,299
Dyslipidémie	0,350	0,623	0,478	0,256
Diabète	0,167	0,334	0,620	0,700
HTA (années)	0,010	0,246	0,213	0,216
Syndrome d'apnée du sommeil	0,084	0,004	0,121	0,397
Nombre de traitements habituels	<0,001	0,020	0,069	0,552
Créatininémie (µmol/L)	0,583	0,152	0,018	0,016
DFG (MDRD) (mL/min/1,73m ²)	0,507	0,188	0,053	0,474
Cholestérol total (g/L)	0,928	0,876	0,458	0,948
LDL-c (g/L)	0,909	0,708	0,556	0,785
HDL-c (g/L)	0,026	0,805	0,010	0,157
Glycémie (g/L)	0,102	0,004	0,845	0,786
Statut rénal :	*	0,182	*	0,072
Protéinurique vs Normal	0,009	*	0,091	*
Microalbuminurique vs protéinurique	0,359	*	0,714	*
Normal vs Microalbuminurique	0,093	*	0,183	*
Score de Framingham	0,005	<0,001	0,022	0,844
Evènements cardiovasculaires	0,501	0,102	0,741	0,510
AVC/AIT	0,409	0,513	0,401	0,265
Coronaropathie	0,176	0,062	0,088	0,447
Atteinte aortique	0,887	0,337	0,654	0,603
AOMI	0,069	0,827	0,341	0,062
Sténose des artères rénales	-	0,023	-	0,439
Nombre d'évènements CV	0,631	0,303	0,766	0,290

AIT: accident ischémique transitoire; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AVC: accident vasculaire cérébral; CV: cardiovasculaires; DFG: débit de filtration glomérulaire; FC: fréquence cardiaque; HDL: high density lipoprotein; HTA: Hypertension artérielle; IMC: indice de masse corporelle; LDL: Low density lipoprotein; MDRD: modification of the diet in renal disease; PAM: pression artérielle moyenne; PAS: pression artérielle systolique; PP: pression pulsée; VOP: vélocité de l'onde de pouls.

4.4. Vitesse de l'onde de pouls

La VOP était très significativement corrélée avec l'âge et répondait à un modèle de régression linéaire ($y=3,365 + \text{âge} \times 0,093$; $p<0,001$) avec un coefficient de corrélation convenable r à 0,60 et un coefficient de détermination r^2 à 0,36. (Figure 46)

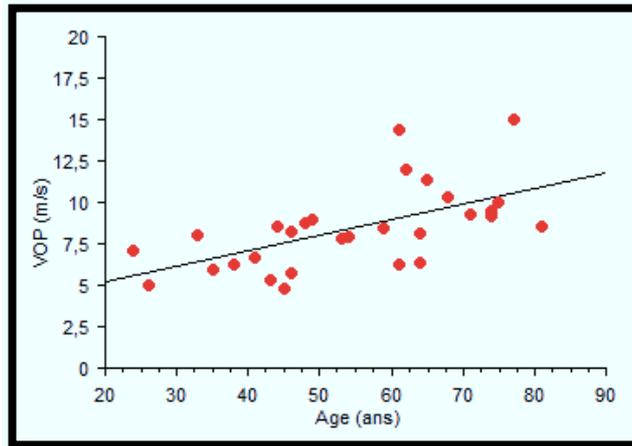


Figure 46. Modèle de régression linéaire illustrant la corrélation entre l'âge et la VOP.

De la même manière, la VOP était significativement corrélée avec la **BPAS** et répondait à un modèle de régression linéaire ($y=1,459 + 0,047 \times \text{BPAS}$; $p=0,003$) avec un coefficient de corrélation faible ($r=0,52$) et un coefficient de détermination très faible ($r^2= 0,26$).

En prenant le seuil de 10 m/s retenu dans la littérature, la significativité persistait concernant l'âge des sujets ($p=0,050$) et la BPAS ($p=0,002$).

A l'instar de la CPP et de l'AP, la VOP était significativement plus élevée chez les patients présentant une **HTA plus sévère** soit en raison d'une durée d'évolution plus longue ou reflétée par un **nombre de traitements antihypertenseurs importants** ($p<0,001$).

Le critère de durée d'évolution de l'HTA n'était cependant pas retrouvé pour le seuil au-delà de 10 m/s tandis que la présence d'un **SAS** devenait un déterminant ($p=0,004$).

La VOP était également corrélée avec le **score de Framingham**, déterminant le pronostic cardiovasculaire à 10 ans et répondait à un modèle de régression linéaire ($y=6,788 + \text{framingham} \times 0,07$; $p=0,005$) dont le coefficient de corrélation était assez faible ($r=0,50$) avec un coefficient de détermination très faible ($r^2=0,25$). (Figure 47)

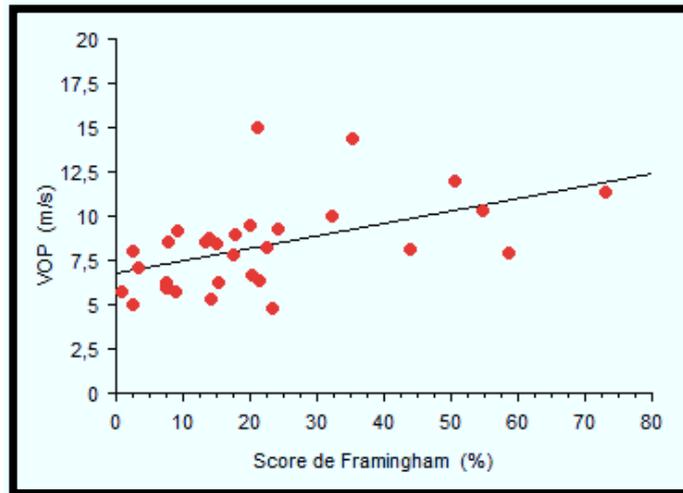


Figure 47. Modèle de régression linéaire illustrant la corrélation entre la VOP et le score de Framingham.

Cette association était retrouvée chez les patients qui avaient une VOP > 10 m/s avec un risque cardiovasculaire à 10 ans à 47% contre 17% dans le groupe VOP < 10 m/s ($p < 0,001$).

D'autres part on note également la corrélation avec l'**HDL-c** ($p = 0,026$) et l'association avec les sujets **protéinuriques** qui présentaient une VOP en moyenne à 10,4 m/s contre 7,3 m/s chez les patients au statut rénal normal ($p = 0,009$).

En analyse multivariée après ajustement avec les autres variables statistiquement liées et procédure de régression logistique le seul critère de notre population qui était associé à une VOP > 10 m/s est la présence d'un **SAS** avec un OR à 17,25 (IC95% : 1,729 - 172 ; $p = 0,015$).

4.5. Pression pulsée au brassard

La BPP, contrairement à la CPP (mais de la même manière que la VOP et la CPAS) était corrélée avec le **score de Framingham** et répondait à un modèle de régression linéaire ($y = 56,135 + \text{framingham} \times 0,462$; $p = 0,022$) dont le coefficient de corrélation était assez faible à $r = 0,42$ avec un coefficient de détermination très faible ($r^2 = 0,17$). (Figure 48)

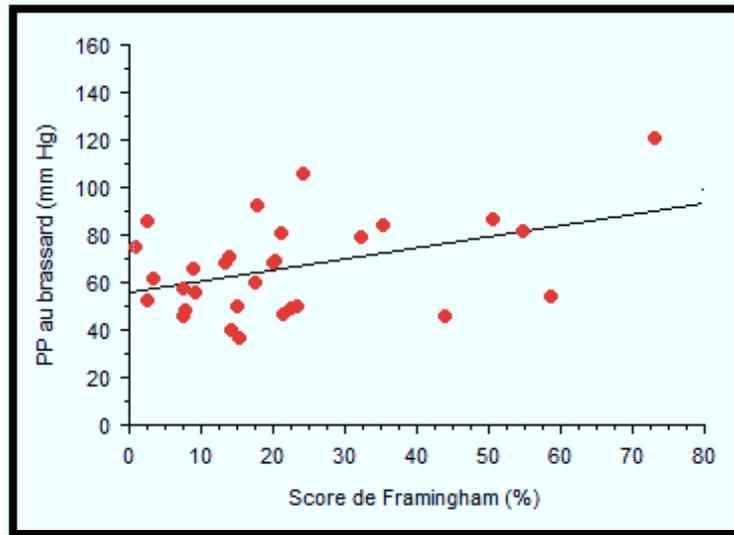


Figure 48. Modèle de régression linéaire illustrant la corrélation entre la pression pulsée (PP) au brassard et le score de Framingham.

En analyse multivariée après ajustement avec les autres variables statistiquement liées et procédure de régression logistique il existait 2 critères qui étaient associés à une BPP > 55 mm Hg qui étaient : la **BPAS** avec un OR à 1,084 (IC95% : 1,011 – 1,163 ; $p=0,024$) et la **créatininémie** avec un OR « protecteur » à 0,913 (IC95% : 0,833 – 1,000 $p=0,050$).

Le nombre d'événements cardiovasculaires, au même titre que l'IMC, la FC, la présence d'une obésité, le tabagisme, la présence d'un diabète n'étaient pas des paramètres discriminants concernant les paramètres de rigidité artérielle.

5. Corrélation entre les différents paramètres de compliance artérielle

Le **Tableau 5** illustre l'évaluation des différents paramètres de compliance artérielle entre eux.

Dérivant d'une fonction de transfert constante il était normal de retrouver une très forte corrélation entre la BPP et la CPP qui avaient également une forte corrélation avec la CPAS.

L'Aix et l'Aix@75 sont les deux critères qui semblent être les plus indépendants. Ils étaient logiquement très corrélés entre eux. Mais, dérivant directement de la CPP et de l'AP il n'y avait qu'avec l'AP qu'ils étaient corrélés ($p < 0,001$).

La VOP était le critère le plus corrélée avec les autres paramètres avec des coefficients de corrélation situés entre 0,44 et 0,59. La seule exception concernait l'Aix@75 qui était au seuil de la significativité ($p = 0,068$).

Tableau 5 Corrélation entre les différents paramètres de compliance artérielle.							
	<i>Corrélation</i>	CPAS	CPP	AP	Aix	Aix@75bpm	VOP
BPP	<i>p</i>	<0,001	<0,001	0,006	0,997	0,912	0,002
	<i>r</i>	0,80	0,91	0,49	<0,01	0,02	0,55
	<i>r</i> ²	0,63	0,85	0,23	<0,01	<0,01	0,29
	CPAS	<i>p</i>	<0,001	0,006	0,573	0,292	0,002
		<i>r</i>	0,77	0,49	0,11	0,20	0,55
		<i>r</i> ²	0,59	0,23	0,02	0,04	0,29
		CPP	<i>p</i>	<0,001	0,132	0,268	<0,001
			<i>r</i>	0,72	0,28	0,21	0,59
			<i>r</i> ²	0,50	0,08	0,04	0,32
			AP	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001
				<i>r</i>	0,84	0,74	0,57
				<i>r</i> ²	0,73	0,54	0,32
			Aix	<i>p</i>	<0,001	0,068	
				<i>r</i>	0,89	0,34	
				<i>r</i> ²	0,79	0,12	
				Aix@75bpm	<i>p</i>	0,016	
					<i>r</i>	0,44	
					<i>r</i> ²	0,21	

Aix: index d'augmentation ajusté à 75 bpm; Aix@75bpm; AP: pression augmentée; BPP: pression pulsée brassard; CPAS: pression artérielle systolique centrale; CPP: pression pulsée centrale; VOP: vélocité de l'onde de pouls

Discussion

1. Synthèse des résultats

La tonométrie d'aplanation est donc un système de mesure permettant l'évaluation des critères de compliance artérielle de manière reproductible chez des sujets hypertendus.

Notre population était représentative d'un groupe de sujets pris en charge pour bilan d'HTA spécialisé, avec une hypertension plus sévère et des complications fréquentes.

Notre étude confirme la validité intra-observateur de la tonométrie d'aplanation malgré une certaine dispersion semblant survenir pour des mesures extrêmes.

Elle rappelle également l'importance de prendre en compte la variabilité inhérente à la prise en compte d'une mesure isolée et calibrée sur une pression brassard, source d'imprécisions par elle-même.

Il existait entre les 2 consultations une diminution significative de la PA au brassard des patients qui ne remet pas en cause la reproductibilité du dispositif.

Ces différents critères semblent identifier de manière fiable l'importance du retentissement de l'HTA chez les sujets étudiés ainsi que leur risque futur au travers du score de Framingham. La VOP semblait le critère le plus fiable avec un seuil à 10 m/s cohérent sur notre population.

Les paramètres de compliance artérielle évoluent de manière liée avec l'âge. Les paramètres de réflexion (AP, Aix) sont également largement influencés par le sexe et la taille des sujets devant imposer leur prise en compte pour l'interprétation des résultats.

La VOP, la BPP, la CPP et la CPAS sont prédictives du pronostic par l'intermédiaire du score de Framingham ce qui n'était pas le cas de l'AP et de l'Aix.

2. Population

La population de l'étude n'était probablement pas représentative de la population générale des hypertendus. En effet les patients venant en consultation d'hypertension spécialisée constituent un groupe plus sévère comme le met en évidence l'analyse de l'HTA des sujets de notre étude. L'HTA était plus sévère (53,3% avaient déjà présenté une complication cardiovasculaire), résistante (2,8 traitements antihypertenseurs en moyenne) et évoluait depuis une longue période (15,5 ans en moyenne).

3. Reproductibilité des critères de compliance artérielle

3.1. Calibrage

L'évaluation des paramètres de l'onde de pouls par tonométrie dépend d'un calibrage initial avec une mesure standard au brassard. Ceci correspond à la première limite de la tonométrie. En effet, cette mesure doit donc être fiable pour que l'analyse de l'onde de pouls le soit à son tour. Dans le cadre de notre étude nous n'avons utilisé que des appareils homologués et automatiques (afin de minimiser l'influence de l'investigateur) et les précautions standards de mesure de tension étaient respectées (brassard en position humérale, repos de 5 minutes, éviction du tabac, café, alcool les 12 heures précédentes...).

3.2. Traitements

D'autre part, la plupart des patients venant dans le cadre d'un bilan d'exploration à la recherche d'une HTA secondaire, certains traitements étaient ainsi arrêtés depuis 6 semaines (anti-aldostérone, inhibiteurs de rénine), 2 semaines (IEC, ARA2, bêtabloquants et diurétiques) et seuls les traitements par alpha-bloquants, centraux et inhibiteurs calciques non-dihydropyridine étaient maintenus.

Afin d'avoir une image réaliste des patients étudiés, les traitements pris habituellement, répertoriés et quantifiés, ne sont donc pas ceux pris au moment des tests.

Les traitements pris au moment du test 1 devaient être poursuivis jusqu'au test 2 et de la même manière ceux arrêtés pour le bilan d'HTA secondaire ne devaient pas être repris avant le test 2.

3.3. Fiabilité des mesures

Le recueil de l'onde de pouls pouvait être rapide chez certains patients. Cependant d'autres patients sont moins « tonométrogènes » menant à des acquisitions beaucoup plus longues et au final souvent moins précises. Il est donc intéressant de déterminer quels étaient les paramètres associés à une acquisition moins précise.

Vitesse de l'onde de pouls :

Concernant la mesure de la VOP, l'analyse des déterminants d'une imprécision des mesures, caractérisée par un SD relatif (%) élevé, met en évidence une augmentation de l'imprécision avec l'**âge** ($p=0,028$) le **nombre de traitements habituels** ($p=0,021$), la **glycémie** ($p=0,034$), le **nombre d'évènements cardiovasculaires** ($p=0,040$) et la présence d'une **AOMI** ($p=0,006$).

Ce phénomène est également favorisé par des paramètres de rigidité artérielle élevés que ce soit la **BPP > 55 mm Hg** ($p=0,019$) ou **CPP** ($p=0,014$), l'**AP** ($p=0,005$) et notamment une augmentation de l'imprécision pour des VOP élevées ($p<0,001$), ce que semblent déjà révéler les graphes de Bland et Altman. Tout cela tend plutôt à considérer une augmentation de l'imprécision chez des sujets dont l'atteinte artérielle est plus avancée. L'Aix n'est pas concerné par ce phénomène.

Néanmoins, contrairement à l'idée pouvant être facilement évoquée, le poids (ainsi que l'IMC) n'a pas d'influence sur la précision des mesures, tout comme le sexe.

La taille, à l'inverse, était corrélée négativement avec la précision des mesures ($p=0,028$), les patients plus grands ayant des mesures plus fiables.

Analyse de l'onde de pouls :

Concernant l'analyse de l'onde de pouls, l'analyse des déterminants d'une imprécision des mesures (caractérisée par un indice opérateur faible) met en évidence une augmentation de l'imprécision avec la **BPAS** ($p=0,042$), l'**HDL-c** ($p=0,032$) et chez les patients porteurs de **plusieurs atteintes cardiovasculaires** ($p=0,046$) porteurs d'une **atteinte aortique** (92,5% vs 96,5% ; $p=0,024$).

Là encore, il semble que les patients ayant une atteinte artérielle plus évoluée soient ceux chez qui la fiabilité de la mesure de la VOP soit la plus faible.

Il n'existe pas de corrélation entre une imprécision de mesure au recueil de l'onde de pouls et le recueil de la VOP ($p=0,124$).

La répétition et la sélection des mesures réalisées dans notre étude a permis de recueillir des paramètres avec une précision élevée, biaisant probablement cette analyse en seconde intention.

Par ailleurs, il faut noter l'importance de la mesure de la distance à utiliser dans le calcul de la VOP, sachant qu'une faible différence peut entraîner des écarts importants sur la valeur de la VOP [102]. De plus, cette mesure n'est pas toujours simple dans le cas des patients corpulents car devant être réalisée selon une ligne droite et non sur le relief du corps.

Nous avons utilisé une mesure par soustraction de la distance du manubrium sternal au site fémoral par la distance du manubrium sternal à la carotide [105, 106] qui est la mesure standard utilisée par le logiciel SphygmoCor®. Cependant la littérature semble s'accorder sur le fait que cette mesure sous-estime la distance de 10,3 % [108] et les dernières recommandations en matière d'évaluation de la rigidité artérielle préconisent plus simplement le choix d'une distance « CA-FA » x 0,8 [102, 108]. Le choix d'une telle méthode de mesure aurait ainsi pu permettre d'augmenter la fiabilité des résultats.

3.4. Fonction de transfert

Pour finir, il semble difficile de parler de la fiabilité des résultats sans évoquer la fonction de transfert qui fait le lien entre la mesure recueillie par le brassard et la valeur de pression centrale qui est finalement déterminée.

Cette fonction de transfert a été validée par des études avec mesure invasive de la pression aortique et présente une fiabilité importante [130], elle est calculée par une transformation de Fourier. La méthode de calibration idéale devrait être une mesure intra-artérielle directe mais le principal facteur limitant reste surtout l'utilisation d'un brassard de mauvaise qualité qui compromet la précision de la mesure de la pression centrale au-delà de la fonction de transfert [153] : Ainsi, dans les différentes études de validité, l'écart moyen entre la pression aortique calculée par une fonction de transfert et mesurée directement était négligeable, de moins de 1 mm Hg [130, 154, 155]. Même s'il existe bel et bien une fourchette d'erreur liée à la fonction de

transfert, il faut néanmoins garder à l'esprit que celle-ci reste bien en deçà de celle des appareils de PA périphérique utilisés quotidiennement.

3.5. Pression au brassard

Notre étude montre qu'il existe une différence significative entre les mesures T1 et T2 concernant les moyennes de la BPAS et de la BPAM (donc des CPAS et CPAM car dépendantes d'une fonction de transfert) avec $7,2 \text{ mm Hg} \pm 6,1 \text{ mm Hg}$ en moyenne de moins au moment de la deuxième mesure pour la PAS.

Pour autant l'ICC était excellent à 0,80 et on retrouvait une corrélation linéaire avec un coefficient de corrélation de Pearson ($r=0,72$) et de détermination ($r^2=0,85$) eux-mêmes élevés.

Plutôt qu'une absence de reproductibilité des appareils de mesure de la PA utilisés au cours de l'étude ou d'une improbable erreur aléatoire, il existe en réalité une différence statistique linéaire entre la première visite et la seconde visite indépendante de la mesure.

On pourrait alors envisager la reprise des traitements antihypertenseurs pour les patients en bilan d'HTA secondaire, ce qui n'était pas le cas en pratique.

La première hypothèse à envisager est celle de la variabilité tensionnelle individuelle. Bien que reconnue de longue date, son implication dans la pratique courante est peu considérée.

En dehors des variations prévisibles que sont la baisse physiologique de la PA en période nocturne ou post-prandiale, il existe des variations d'origines endogène et exogène pouvant entraîner une modification de la PA d'une consultation à une autre. Les facteurs endogènes sont notamment la FC, la position du corps, la température corporelle et l'état mental, notamment l'effet « blouse-blanche » qui peut être responsable d'un effet de stress induisant une élévation moyenne de la PAS de 26 mm Hg et de la PAD de 14 mm Hg [156].

Les facteurs exogènes sont surtout le fait des apports sodés, caloriques, de la prise de café, d'alcool et du tabagisme précédents la prise de la PA ainsi que de la température extérieure.

Mochizuki [157] a montré qu'en utilisant une MAPA des 48h afin de caractériser le profil tensionnel de 253 patient hypertendus, 28% des patients dippers à J1 ne l'étaient plus à J2 tandis que 31% des patients non-dippers à J1 devenaient dippers à J2. Malgré l'impression de « gold-standard » dégagé par la MAPA des 24h, s'affranchissant de l'effet blouse blanche, étudiant la PA sur 24h et décelant d'éventuels pics tensionnels, celle-ci présente des limites et une mesure de 48h serait ainsi préférable.

Les travaux de Watson portant sur la reproductibilité des mesures de PA chez 32 patients hypertendus modérés ont montré une diminution systématique de la PA au cours des trois premières consultations qui était variable selon les sujets. L'écart-type entre deux visites était en moyenne de 10,4 mm Hg, allant jusqu'à 67 mm Hg pour la systolique et 36 mm Hg pour la diastolique contre 44 mm Hg pour la systolique et 26 mm Hg pour la diastolique dans notre étude [158].

Une étude de Bottini réalisée chez 50 sujets hypertendus montre que l'écart-type de la différence entre deux mesures de PA brachiales faites au cours de deux consultations espacées d'une semaine était de 17,9 mm Hg pour la systolique et de 8,9 mm Hg pour la diastolique [159].

Ainsi, jusqu'à 35 mm Hg pour la PAS et 17 mm Hg pour la PAD, la variation tensionnelle d'une consultation à une autre peut être considérée comme due à la variabilité naturelle de la PA et à la mauvaise reproductibilité de la méthode de mesure au brassard. Le corolaire direct étant que la baisse de PA attendue par la mise en route d'un traitement est inférieure à la variabilité individuelle de la PA ainsi qu'à la reproductibilité de la mesure.

Dans la pratique courante pour un diagnostic sur une pression ambulatoire il est donc plutôt conseillé de répéter les consultations plutôt que de répéter les mesures au cours de la même consultation.

L'autre hypothèse à envisager en dehors de la variabilité individuelle et du défaut de reproductibilité des brassards à tension et celle de l'« effet temps » évoqué par Armitage et Rose en 1966 qui avaient mis en évidence, par répétition des mesures, une diminution progressive spontanée de la PA au cours du suivi [160]. Ce phénomène traduit à la fois un phénomène de régression vers la moyenne et un effet placebo.

Comme expliqué par Herpin en 1995, la régression vers la moyenne est un phénomène statistique agissant sur l'ensemble de paramètres biologiques qui signifie que la répétition des mesures dans une même population tend progressivement vers la moyenne. Ainsi chez des sujets dont la PAS à la première consultation est de 160 mm Hg, la baisse spontanée attendue lors de la seconde consultation est en moyenne de 9 mm Hg, chiffre majoré en cas d'administration d'un placebo [161].

Lors d'un essai australien sur l'HTA légère à modérée, 12,5% des 3931 patients hypertendus sélectionnés se sont finalement avérés normotendus avant la moindre prise médicamenteuse au cours de la période d'inclusion [162].

3.6. Paramètres de compliance artérielle

La reproductibilité des appareils de tonométrie d'aplanation n'a jamais été étudiée sur une population de sujets uniquement hypertendus.

En 1995, Asmar et *al.* ont examiné la reproductibilité de la mesure de VOP d'un appareil de tonométrie automatique (Complior®) chez 56 sujets d'une population générale non hypertendus [94]. La méthode de calcul par la distance « CA-FA » était employée et il était pris en compte la moyenne de 10 mesures consécutives. Il s'agissait d'une étude de répétabilité avec une nouvelle série de mesures réalisée après 15 minutes de repos. Il existait une différence intra-observateur de $0,19 \text{ m/s} \pm 0,30$ contre $0,10 \pm 1,80 \text{ m/s}$ dans notre étude et le coefficient de reproductibilité était de 0,93 contre 0,77 dans notre étude.

Wilkinson et *al.* en 1998 se sont ainsi penchés sur la reproductibilité du Sphygmocor® sur 2 études distinctes comprenant à elles-deux 57 patients dont 24 étaient hypertendus avec, pour

chaque groupe de patients, 2 opérateurs entraînés à la méthode (30 mesures préalables par observateur) [163]. La première étude analysait la reproductibilité de la VOP avec une mesure directe « CA-FA » tandis que la seconde analysait la reproductibilité de l'Aix. Il s'agit en réalité plus d'une étude de répétabilité que de reproductibilité puisque les 2 mesures étaient réalisées au cours de la même consultation. La moyenne des VOP mesurées était de $8,14 \pm 3,01$ m/s (contre $8,4 \pm 2,5$ m/s dans notre étude). La différence inter-observateur était de $0,07 \pm 1,2$ m/s pour la VOP (moyenne \pm écart-type) contre $0,1 \pm 1,8$ m/s dans notre étude avec logiquement des moyennes non significativement différentes ($p=0,78$).

Dans le second groupe étudiant l'Aix, la moyenne des mesures était de $19,6 \pm 12$ % (contre $23,6 \pm 10,5$ % dans notre étude). La différence inter-observateur était de $0,49 \pm 5,37$ % contre $0,7 \pm 11,1$ % dans notre étude et les moyennes entre les 2 mesures n'étaient pas significativement différentes ($p=0,36$).

L'équipe de Liang et *al.*, la même année, a étudié la reproductibilité de la mesure de la VOP par tonométrie chez 50 sujets sains au cours de deux consultations différentes (intervalle moyen de 2,5 semaines) [164]. La distance « CA-FA » était utilisée et 10 cycles consécutifs étaient pris en compte pour l'analyse. Il n'existait pas de différence significative inter-observateur, le coefficient de corrélation de Pearson était de 0,93 (contre 0,77 dans notre étude) tandis que le coefficient de variation était de 3,2% (contre 1,2% dans notre étude).

En 2000, Filipovsky et *al.* ont évalué la reproductibilité de l'analyse de l'onde de pouls grâce à l'utilisation du SphygmoCor chez 88 sujets sains par 2 investigateurs différents sur 2 visites dont l'intervalle n'est pas précisé [165]. La variabilité intra-opérateur entre la première et la seconde visite était de 2,2% et 1,7% pour la CPAS et la CPAD contre 4,7 et 3,3% dans notre étude. Pour l'AP elle était de 5,4% (contre 4% dans notre étude) et de 0,9% pour l'Aix (contre 3% dans notre étude).

En 2002, Savage et *al.* ont étudié la reproductibilité du SphygmoCor® par mesure de l'Aix chez 188 sujets dont la majorité était porteuse d'une atteinte rénale (IRC en pré-dialyse, dialysé ou transplanté) avec 23 sujets « contrôle » [166]. Une nouvelle mesure était réalisée par le même observateur cinq minutes après la première. Les graphes de Bland et Altman retrouvaient une dispersion stable à l'intérieur des limites d'agrément (± 2 SD) et ne semblaient pas dépendre de la moyenne sous-jacente. La différence d'Aix était de 0 ± 4 % (contre $0,7 \pm 11,1$ %). Il n'était pas précisé de coefficients dans cette étude.

En 2008, Frimodt-Møller s'est penchée sur la reproductibilité du SphygmoCor® chez 19 sujets porteurs d'une IRC sévère avec deux mesures à 24h d'intervalle [167]. La distance « MS-FA » soustraite de la distance « CA-MS » était employée comme dans notre étude et tout comme dans notre étude un contrôle de la qualité des mesures était réalisé avec validation de la mesure de VOP si le SD était inférieur à 10 % de cette valeur et validation de l'analyse de l'onde de pouls si l'index opérateur était supérieur à 80%.

L'index opérateur moyen était de 95% et le plus bas était à 81%. Dans notre étude l'index opérateur était supérieur avec une moyenne de $96 \pm 3,4$ % et l'indice le plus faible était de 87%. Concernant l'analyse de la VOP, le SD le plus bas était considéré, ainsi 2 patients sur 30 (6,7%) avaient un SD élevé à 12 et 14% respectivement pour une médiane à 6,25% (5 – 8,5) tandis que la moyenne des SD dans l'étude de Frimodt-Møller était de 5,4%.

Pour la VOP, la différence intra-observateur moyenne était de $-0,7 \pm 0,9$ m/s avec un ICC à 0,94. La différence de ces moyennes était significative ($p=0,008$) attribuée selon les auteurs au manque d'expérience d'un des observateurs. Dans notre étude la différence de ces moyennes qui était de $-0,1 \pm 1,8$ m/s n'était pas significative et correspondait un ICC à 0,77.

Concernant l'Aix, la différence intra-observateur était de $2,6 \pm 5,6$ % avec un ICC à 0,90 contre $0,7 \pm 11,1$ % avec un ICC à 0,57 dans notre étude. Elle était pour l'Aix@75 de $1,5 \pm 3,4$ % avec un ICC à 0,96 contre $1 \pm 10,2$ % avec un ICC à 0,65 dans notre étude.

La mesure de la CPAS et CPAD retrouvait une différence respective de $0,0 \pm 12,3$ mm Hg et $-0,3 \pm 5,1$ mm Hg contre $-6,2 \pm 15,9$ mm Hg et $-2,7 \pm 10,4$ mm Hg pour notre étude et des ICC respectifs à 0,87 et 0,90 contre 0,76 et 0,77 pour notre étude.

Enfin, concernant la CPP, l'étude de Frimodt-Møller mettait en évidence une différence de $-0,3 \pm 10,4$ mm Hg avec un ICC à 0,91 contre $-3,6 \pm 13,9$ mm Hg avec un ICC à 0,63 dans notre étude.

Ageenkova en 2011 [168] a analysé la reproductibilité sur deux jours de l'enregistrement des paramètres d'ondes de pouls chez 90 volontaires sains et par deux observateurs. La variation des mesures d'Aix entre les deux mesures étaient de $1,82 \pm 9,10$ % contre $0,7 \pm 11,1$ % dans notre étude.

3.7. Synthèse

L'ensemble des études de reproductibilité déjà menées concordent avec nos résultats démontrant la reproductibilité de la tonométrie en pratique courante.

Il s'agit d'un point important au regard des résultats de l'étude de Blacher et *al.* mettant en évidence qu'une augmentation de 1 m/s était associée avec une augmentation du RR de mortalité toute cause de 39% [32]. Une variation trop importante dans la mesure risquerait de conduire à des erreurs de jugement lourdes.

Il existe finalement peu d'études spécifiques et l'analyse de certains paramètres reste encore marginale (notamment l'AP). D'autre part, sur un plan statistique, ces études se contentent souvent d'une comparaison des moyennes avec calcul d'un coefficient de variation ou au mieux d'un coefficient de corrélation lorsque l'on sait que l'ICC est le paramètre principal d'une étude de reproductibilité comme l'a décrit Faharat FM [169]. En effet, les tests de corrélation ne permettent pas d'obtenir une information complète sur la fiabilité d'une mesure. Ils permettent surtout de valider la cohérence des rangs des valeurs mais ne peuvent pas séparer les composantes de la variance dues à des erreurs ou des différences réelles dans un ensemble de données.

Les déterminants des imprécisions étaient surtout une atteinte artérielle avancée chez des sujets plus âgés avec une PA périphérique plus élevée. Cela peut participer à expliquer une reproductibilité parfois moins bonne que dans des études où les sujets étaient jeunes, sains et les expérimentateurs entraînés.

Le seul indice plus faible était surtout l'Aix dont l'ICC était à 0,57 malgré d'autres critères de reproductibilité moins « sévères », notamment un coefficient de variation de 3% seulement et

une différence absolue moyenne entre les mesures de 0,7%. Des résultats qui sont expliqués en partie par le fait que l'Aix combine les imperfections à la fois de la PP et de l'AP dont il dépend.

Mais en dehors de la baisse de PA d'origine « statistique », l'ensemble des indices étaient donc reproductibles sur une durée de plusieurs jours d'écart et dans des conditions similaires.

Une des raisons pouvant expliquer également cette reproductibilité réside dans la méthode de mesure qui consistait à réaliser trois fois de suite des acquisitions comportant elles-mêmes un moyennage de mesures sur 10 secondes avec prise de l'acquisition la plus fiable sur les critères cités plus haut. Tout ceci a du tendre vers un « lissage » des mesures avec des valeurs plus précises. Le corolaire étant des acquisitions de données plus longues de l'ordre de 30 minutes au total difficilement compatibles avec la pratique courante et expliquant pourquoi malgré ses nombreux avantages, la tonométrie d'aplanation reste une pratique marginale, n'ayant pas la place qu'elle mérite dans la cardiologie moderne malgré le regain d'intérêt suscité après l'étude ASCOT-CAFE.

4. Déterminants des critères de compliance artérielle

4.1. Vitesse de l'onde de pouls

4.1.1. Pressions périphériques

Notre étude soulignait la corrélation très significative entre la VOP et les pressions périphériques ($p < 0,001$).

Ce lien entre la VOP et la PAS est logique parce que cette première est directement reliée à l'élasticité de la paroi artérielle. Ainsi toute modification de pression subie par celle-ci se répercutera sur la vitesse de conduction de l'onde de pouls.

Asmar et *al.* en 1995 ont étudié les déterminants de la VOP chez 56 patients normotendus issus d'une population générale (âge moyen de 55 ± 13 ans) [94]. Une analyse par régression logistique multiple retrouvait 2 déterminants principaux corrélés à la VOP : l'âge ($p < 0,001$) et la BPAS ($p < 0,001$). Le degré de corrélation et l'OR n'étaient pas précisés. Des résultats similaires étaient retrouvés après l'analyse en sous-groupe entre patients normo et hypertendus.

La VOP semble donc déterminée par la PA du sujet indépendamment de son statut hypertendu ou non.

L'hypothèse de Cecelja [170] est que l'influence de l'athérosclérose sur la rigidité artérielle s'applique notamment dans des stades plus avancés chez des patients avec des HTA plus sévères avec une durée d'évolution plus longue et un nombre de traitements plus important, ce qui est le cas dans notre étude.

A l'inverse, dans ses premiers stades, la rigidité artérielle serait plutôt influencée par la PA au cours de la mesure, dont la force mécanique imposée à la paroi artérielle conduirait à une augmentation proportionnée de la VOP. Ceci est confirmé par une étude pharmacologique de

McEniery en 2007 mettant en évidence l'absence de différence entre un groupe de patients hypertendus et normotendus après ajustement tensionnel pharmacologique au moment des mesures [171].

Notre étude n'était pas non plus conçue de manière à répondre à cette interrogation dans la mesure où tous les patients étaient hypertendus.

4.1.2. Âge

Dans notre population, la VOP était également et proportionnellement corrélée avec l'âge. Le coefficient de corrélation de Pearson était significatif avec $r=0,60$ ($p<0,001$). Ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux retrouvés au sein de la littérature et nous avons vu en effet que la VOP devait ainsi être pondérée par l'âge du patient.

McEniery et *al.* ont fourni des échelles permettant d'évaluer la VOP par rapport aux normes pour l'âge. Celles-ci mettant également en évidence le phénomène selon lequel la VOP avait tendance à augmenter plus vite chez les patients de plus de 50 ans [110]. Ainsi bien qu'un modèle de régression linéaire puisse être adapté à leur population comme à la nôtre, il semble qu'un modèle de régression non-linéaire polynomial de second ordre soit plus adapté à la progression de la VOP s'accroissant avec l'âge. (Figure 49)

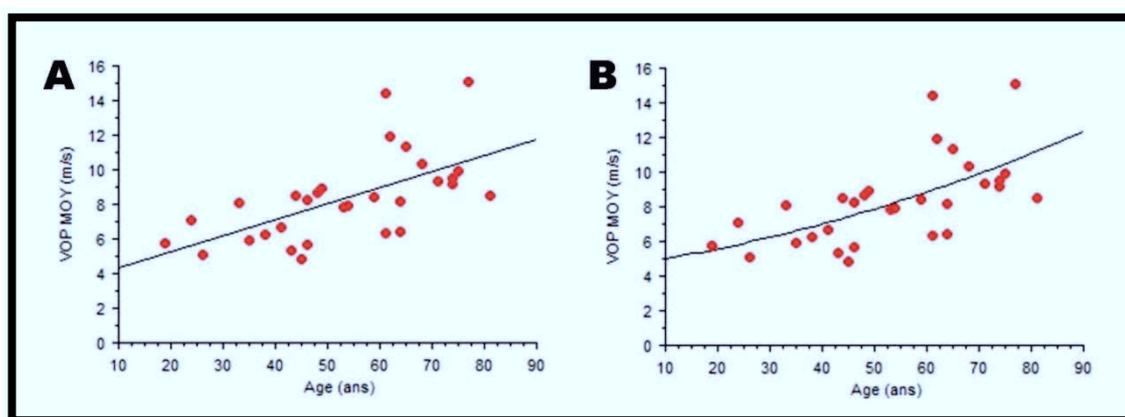


Figure 49. Modèle de régression illustrant la corrélation entre la VOP et l'âge : A. Modèle de régression linéaire simple ; B. Modèle de régression non-linéaire polynomial de second ordre.

L'âge et la BPAS sont les 2 déterminants majeurs existants de la VOP dans la littérature. La revue de littérature de Cecelja [170] montre que l'âge et la PA sont associés de manière indépendante avec la VOP dans 91 et 90% des études.

4.1.3. Fréquence cardiaque

La VOP n'était pas influencée par la FC dans notre étude ($p=0,192$), ce qui est concordant avec les études réalisées à la fin des années 1990 par Yasmin et Cameron [172, 173].

Cependant en situation clinique, le principal facteur confondant à l'augmentation de la FC est l'activation concomitante du système sympathique qui induit également un effet vasopresseur ayant un effet direct sur la VOP comme nous l'avons vu.

Il existe néanmoins un effet direct de la FC sur la VOP comme l'a montrée l'étude de Lantelme [174] reposant sur la stimulation à différentes fréquences de sujets stimulés par pacemaker en permanence. Il existait une élévation de la VOP concomitante à celle FC (+1,36 m/s pour une augmentation de 40 bpm) indépendante de la PA, donc du tonus sympathique. Cet effet était attribué aux propriétés mécaniques des vaisseaux avec incapacité de relaxation complète de la paroi vasculaire en situation de tachycardie entraînant une rigidité artérielle « fonctionnelle ».

4.1.4. Tabagisme

Notre étude ne démontre pas d'association entre le tabagisme et la VOP au sens statistique du terme en raison d'un degré de significativité légèrement au-delà du seuil positif ($p=0,054$) et cette tendance disparaissait en prenant le seuil de 10 m/s ($p=0,557$).

La littérature confirme que le tabagisme est effectivement un facteur de risque de rigidité artérielle.

L'étude ACCT III menée par McEniery en 2010 [175] sur 4421 sujets ne présentant pas de pathologies cardiovasculaires retrouve une association significative entre le tabagisme et la VOP en analyse multivariée ($p=0,007$).

Une population plus importante d'hypertendus aurait sans doute pu permettre d'affirmer cette association.

4.1.5. Syndrome d'apnée du sommeil

Dans notre population, après ajustement avec les autres variables statistiquement liées (notamment la BPAS et l'âge) et procédure de régression logistique le seul paramètre qui était associé à une VOP > 10 m/s était le SAS (OR à 17,25 ; IC95% : 1,729 - 172 ; $p=0,015$).

L'étude de Drager et *al.* met également en évidence cette association [176]. 15 patients sains étaient comparés avec 15 patients porteurs d'un SAS, tous les participants étaient normotendus. Il existait un lien significatif entre la VOP et le SAS après analyse multivariée ($r=0,61$, $p<0,001$). Là aussi il s'agissait du seul critère restant significatif après ajustement aux autres paramètres cliniques et biologiques.

L'explication physiopathologique réside dans la participation de l'apnée du sommeil dans chaque étape de l'apparition de l'athérosclérose, principal déterminant de la rigidité artérielle (dysfonction endothéliale, inflammation systémique, oxydation, facteurs de coagulation). Le déclenchement de ces processus pathologiques n'est pas entièrement élucidé mais serait en partie lié à l'hypoxie nocturne résultant des épisodes d'apnée altérant la paroi vasculaire et favorisant ainsi l'apparition de l'athérosclérose [177].

La mise en route d'un traitement par CPAP (continuous positive airway pressure) serait bénéfique sur l'amélioration des paramètres de rigidité artérielle que sont la VOP et l'Aix respectivement – 1,21 m/s et – 4,86 % d'après la méta-analyse de Vlachantoni en 2012 [178].

4.1.6. Score de Framingham

Il s'agit d'un des paramètres les plus souvent corrélés avec ceux de la rigidité artérielle en analyse univariée (CPAS, CPP > 60 mm Hg, VOP et BPP). Malgré des corrélations très significatives en analyse univariée, ce paramètre disparaissait en analyse multivariée probablement en raison de l'ajustement de tous les paramètres qu'il intègre (âge, BPAS, cholestérol total, HDL-c, tabagisme, diabète et sexe).

Notre étude révélait une association significative entre la VOP en tant que valeur continue ($r=0,49$; $p=0,005$) et nominale avec un seuil > 10 m/s ($p<0,001$).

L'étude de Blacher [26] présentait également une corrélation avec le score de Framingham à 10 ans avec un niveau de corrélation identique au notre ($r=0,49$; $p<0,001$) dans une étude portant sur 710 patients hypertendus.

Dans les deux études la VOP était le paramètre qui était le plus associé avec le score de Framingham.

Des résultats similaires étaient confirmés par Kim [179] avec un niveau de corrélation similaire chez 327 sujets sains ($r=0,41$; $p<0,001$).

4.1.7. Bilan lipidique

A l'inverse, dans notre population il n'était pas retrouvé de lien entre la VOP et le cholestérol total ($p=0,928$), ces résultats sont concordants avec ceux d'Avolio [103]. Cependant, nous décrivons une faible influence positive du HDL-c sur la VOP ($r=0,41$; $p=0,026$), tandis qu'Asmar établissait une corrélation négative [180] sans avoir d'explication à ce phénomène.

4.1.8. Glycémie à jeun

Il existait une association entre la valeur de la glycémie à jeun et la présence d'une rigidité artérielle déterminée par une VOP > 10 m/s ($p=0,004$). La glycémie à jeun était par ailleurs logiquement associée aux patients diabétiques ($p=0,006$) mais pour autant il n'existait pas d'association statistique entre la VOP et la présence d'un diabète de type 2 (malgré une tendance semblant se dégager ($p=0,167$)). A l'instar des autres facteurs de risque cardiovasculaires, il s'agit pourtant d'une association déjà décrite dans la littérature [40].

Il semble toutefois exister un effet direct de la glycémie sur la VOP. Ainsi Gordin et *al.* [42] ont étudié le lien entre l'hyperglycémie et la rigidité artérielle chez des sujets diabétiques de type 1 en comparaison avec des sujets sains. La glycémie était maintenue à 2,7 g/L et une mesure de la VOP était réalisée avant et pendant la procédure. On observait une augmentation significative de la VOP dans le groupe des patients diabétiques de type 1 seulement sur la mesure brachiale ($8,0 \pm 1,0$ m/s vs $7,1 \pm 1,2$ m/s ; $p<0,001$) mais pas aortique. Cependant nos sujets n'étaient ni diabétique de type 1 ni en situation d'hyperglycémie et cet effet direct semble jouer uniquement sur les artères de moyen calibre.

L'étude ACCT III [175] citée dans le chapitre précédent révélait également un lien entre glycémie et VOP ($p < 0,001$) en analyse multivariée et qui semblait prédominant chez les sujets âgés.

L'autre explication d'une association de la VOP avec la glycémie en l'absence d'une association avec le statut diabétique peut provenir de l'identification d'un groupe plus large de sujets comprenant les diabétiques avérés et les sujets ayant une intolérance au glucose présentant déjà une altération de la compliance artérielle comme l'a démontré Li en 2012 [181].

4.1.9. Fonction rénale

Il n'était pas décrit de corrélation entre la VOP et la créatininémie ($p = 0,583$) ou avec le DFG ($p = 0,507$) dans notre étude.

Dans l'étude d'Ilyas en 2009 [182], l'évaluation de la VOP chez 284 patients dénués de pathologie rénale mais subissant une coronarographie retrouvait une corrélation négative avec le DFG ($r^2 = 0,09$; $p < 0,001$) et positive avec la créatininémie ($r^2 = 0,38$; $p < 0,001$). La réalisation d'un graphe avec modèle de régression linéaire (données non montrées) montre visuellement une tendance difficilement confirmable avec notre effectif.

4.2. Analyse de l'onde pouls

4.2.1. Age et sexe

Dans l'ACCT de McEniery il existait une corrélation positive significative pour l'Aix et l'AP avec l'âge. Leurs valeurs étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes [110]. Ces 2 déterminants étaient également présents dans notre population.

Si l'association entre âge et AP était linéaire, les modifications de l'Aix étaient quant à elles non-linéaires et plutôt l'apanage des patients de moins de 50 ans. L'étude de Yasmin [172] menée chez 105 sujets issus de famille d'hypertendus mettait en évidence que l'Aix était sept fois supérieur chez les femmes par rapport aux hommes mais n'était pas dépendante de la PA.

La CPP était également significativement corrélée avec l'âge, il existait une tendance plus marquée à l'augmentation chez des sujets âgés.

Dans la « Strong Heart Study » [138], une CPP ≥ 50 mm Hg était indépendamment associée avec l'âge et le sexe féminin. Mais si l'âge était bien corrélé avec la CPP en valeur continue ou supérieure à 60 mm Hg dans notre étude, le sexe féminin n'était pas un déterminant.

La raison pour laquelle les femmes ont des critères AP et Aix plus élevés semble résider en premier lieu dans le fait qu'elles ont en moyenne une taille plus petite avec ainsi une proximité plus importante entre le cœur et les sites de réflexions.

Si dans les études de McEniery l'ajustement de l'Aix à la taille et dans celle de Yasmin l'ajustement de l'Aix à l'âge, la taille, la FC, la VOP et la PAS n'empêchaient pas de garder une significativité du sexe féminin, dans notre étude cet ajustement lui faisait perdre sa significativité ($p = 0,284$).

Dans l'étude de McEniery la CPAS était plus élevée chez les femmes que chez les hommes mais cette tendance n'était pas retrouvée ni dans l'étude Yasmin, ni dans la nôtre.

4.2.2. Taille

Il apparaît dans nos résultats que la taille est un déterminant majeur des paramètres de réflexion de l'onde de pouls. Ainsi, l'Aix était inversement corrélé avec la taille ($r = -0,53$; $r^2 = 0,27$; $p = 0,003$).

Dans l'étude de McGrath [183] abordant les déterminants des paramètres de compliance artérielle chez 285 sujets sains, la taille était également négativement corrélée avec l'Aix ($r^2 = 0,32$; $p < 0,001$ chez l'homme et $r^2 = 0,17$; $p < 0,05$ chez la femme).

L'étude de Yasmin [172] mettait aussi en évidence une corrélation négative de la taille avec l'Aix ($r = -0,45$; $p < 0,001$) qui n'était plus significative une fois qu'elle était ajustée au sexe des sujets ($r = -0,12$ chez les hommes et $r = -0,15$ chez les femmes).

4.2.3. Fréquence cardiaque

De manière étonnante, il n'apparaît pas dans notre étude que la FC soit un déterminant de l'Aix ($p = 0,419$) alors qu'il s'agit de son déterminant majeur [134]. Mais nous avons vu également qu'avec la réalisation d'un modèle de régression linéaire, cette corrélation semblait se dessiner. L'absence de significativité est probablement expliquée à la fois par l'absence de fréquence extrême, notamment au-delà de 90 bpm, qui aurait pu affiner la tendance, mais également par quelques valeurs « aberrantes » qui diminuent la performance de l'analyse.

4.2.4. IMC

Dans la même étude, l'IMC était un déterminant de l'Aix, même après ajustement à l'âge et au sexe, mais aucune tendance ne se dessinait sur notre population ($p = 0,994$).

4.2.5. Tabagisme, diabète et dyslipidémie

Les différents facteurs de risque cardiovasculaire que sont le tabagisme (notamment chez le sujet jeune), le diabète et l'existence d'une dyslipidémie sont tous associés, même en analyse multivariée, avec une altération des paramètres de l'Aix dans l'importante étude ACCT III de McEniery [175]. Dans notre étude, la présence d'une dyslipidémie avérée est effectivement un déterminant de l'Aix ($p = 0,045$) et l'Aix@75 ($p = 0,020$) même si les paramètres lipidiques ne sont pas significativement corrélés (cholestérol total, LDL-c et HDL-c) probablement influencés par l'effet du traitement.

Inversement le diabète (et la glycémie) ainsi que le tabagisme n'étaient pas des déterminants de l'Aix (respectivement $p = 0,720$ et $p = 0,776$).

S'il existait un lien significatif entre diabète et la PAS et la CPP dans l'étude de Nelson [184], ce n'était pas le cas dans notre population.

4.2.6. Syndrome d'apnée du sommeil

Noda et *al.* [185] ont montré une plus grande AP et Aix chez les sujets porteurs d'un SAS (AP= $9,0 \pm 4,1$ mm Hg vs $6,4 \pm 3,4$ mm Hg; $p < 0,001$ et Aix= $23,5\% \pm 8,7\%$ vs $18,6\% \pm 9,0\%$; $p = 0,020$). De plus, ces paramètres étaient réduits par la mise en route d'une ventilation en pression positive. On ne retrouvait néanmoins pas cette tendance dans notre population concernant ces paramètres ($p = 0,617$ pour l'AP et $p = 0,958$ pour l'Aix).

4.2.7. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Dans notre population, l'AOMI était significativement associée avec une élévation de l'AP ($p = 0,002$) et de l'Aix ($p = 0,021$). Coyle [186] retrouve une corrélation négative entre l'Aix et l'index de pression systolique ($r = -0,513$, $p < 0,01$). Il existe une association entre artériopathie avec les paramètres de réflexion mais il existe peu d'étude se penchant spécifiquement sur l'AOMI et l'Aix ou l'AP.

Néanmoins, concernant la CPP, la Strong Heart Study mettait en évidence un lien avec l'AOMI [138].

4.3. Pression pulsée périphérique

L'étude de Franklin [187] suggère qu'au-delà de la relation entre l'âge et la BPP, il existe une augmentation significative de sa valeur après la cinquième décennie. Ceci est expliqué par l'évolution préférentielle de la rigidité artérielle à partir de cette période source d'HTA qualifiée de « systolique isolée » en raison de la décroissance progressive de la BPAD amenant un élargissement de la différentielle.

Dans notre population il n'était pas démontré de lien entre la BPP et l'âge bien que cette relation existait avec la CPP.

Même si la BPP est un critère simple évoquant une rigidité artérielle, il semble beaucoup moins fiable que les autres paramètres centraux en matière de détection aux vues des résultats.

Les paramètres centraux dérivant des paramètres périphériques par une fonction de transfert, il semblerait ainsi astucieux de simplifier l'obtention de ces paramètres par une mesure au brassard automatique à laquelle le clinicien est habitué, permettant une obtention plus rapide des mesures tout en s'affranchissant des limites inhérentes à leur opérateur-dépendance.

C'est dans cette optique qu'une société comme Centron Diagnostics a commercialisé le Centron cBP301® qui est un tensiomètre automatique avec brassard huméral délivrant à la fois la PA périphérique et centrale. Cette méthode a été validé par des mesures invasives de pression aortique [188].

Cependant, même si ces appareils représentent probablement l'avenir de la mesure tensionnelle, leur prix 10 fois plus élevés restent encore un frein à leur démocratisation.

L'étude de Beigel et *al.* portant sur 525 sujets sains ne met pas en évidence de différence significative sur le score de Framingham entre 2 populations séparées par un seuil de BPP à 50 mm Hg avec un score de Framingham à 7,3% contre 8,2% $p = 0,487$ [189]. Dans notre

population la BPP était corrélée au score de Framingham en valeur continue mais un seuil de 55 mm Hg n'était pas non plus prédictif d'un score de Framingham plus élevé en analyse univariée (21,1% vs 22,5% $p=0,844$).

Buzdugan et *al.* ont étudiés en 2009 la corrélation les déterminants de la rigidité artérielle chez 43 sujets porteurs de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire et une athérosclérose infra-clinique. La corrélation entre BPP et score de Framingham était significative mais faible ($r=0,31$; $p=0,040$) ce qui est similaire à notre étude ($r=0,42$; $p=0,022$) [190].

Si pour la VOP un seuil de 10 m/s semble accepté unanimement comme significatif dans le pronostic cardiovasculaire, concernant les valeurs de PA centrales il n'existe pas de seuil consensuel dans la population générale permettant d'identifier une population à risque. Une BPP > 55 mm Hg pourrait être un seuil discriminant prédictif de complications cardiovasculaires selon Benetos [191]. Notamment car sa valeur est différente selon les âges de la vie mais aussi en fonction du sexe du sujet. Malgré une pertinence pronostique démontrée, le champ de leur application clinique est toujours débattu à l'heure actuelle.

4.4. Corrélation entre les paramètres de compliance artérielle

Il existe très peu d'études s'intéressant à la corrélation entre les différents critères de compliance artérielle.

Dans l'étude de Johansen et *al.* [192] il était démontré chez les 3769 sujets sains de la cohorte « Whitehall II » que la VOP était significativement corrélée avec la BPP chez la femme. Cette donnée était retrouvée dans notre population sans distinction de genre.

Il existait une corrélation plus forte entre la VOP et la CPP ($r=0,59$; $r^2=0,32$; $p<0,001$) qu'avec la BPP ($r=0,55$; $r^2=0,29$; $p=0,002$). Dans une population de 535 sujets d'âge moyen avec une forte prévalence d'hypertendus (62%), Neisius a mis en évidence en 2012 [193] des résultats similaires avec une corrélation plus forte entre la VOP avec la CPP qu'avec la BPP ($r=0,47$ vs $r=0,37$; $p<0,01$).

L'étude de Yasmin [172] chez des sujets issus de familles de patients hypertendus montrait une corrélation entre la VOP et l'Aix ($r=0,29$; $p<0,005$) qui est plus précise en ajustant sur le sexe ($r=0,42$; $p<0,007$ chez l'homme et $r=0,56$; $p<0,001$ chez la femme) tandis qu'elle passe près de la significativité dans notre population ($r=0,34$; $r^2=0,12$; $p=0,068$).

La CPP était corrélée à la BPP dans notre étude ($r=0,91$; $r^2=0,85$; $p<0,001$) même si cela peut sembler logique étant donné le lien direct existant par la fonction de transfert.

La BPP est couramment acceptée comme marqueur de rigidité artérielle chez le sujet âgé car la CPP tend à égaliser la BPP avec le vieillissement en raison de la précocité croissante des ondes de réflexion [194].

Par ailleurs, il existait une corrélation, certes significative mais modeste entre la CPP et l'AP. L'étude de Cecelja et *al.* en 2012 montrait que l'élargissement de la CPP avec l'âge était en grande partie déterminé par l'augmentation concomitante de l'AP [195].

En dehors des paramètres liés de manière « constitutionnelle » aux autres, cette analyse permet surtout de remarquer l'importance de l'association de la VOP avec les autres paramètres, laissant penser qu'il puisse intégrer l'ensemble de leurs valeurs informatives propres.

La prépondérance de la VOP sur les autres critères se confirme simplement par le fait qu'il est le seul à être recommandé de manière consensuelle, à la fois par les recommandations officielles 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'HTA [60] ainsi que par des recommandations d'experts plus récemment [108].

5. Limites de l'étude

Les limites de l'étude sont dominées par l'absence de prise en compte de la corrélation inter-observateur nécessaire pour affirmer de manière complète le caractère reproductible d'un dispositif.

Notre population d'hypertendus est plus sévère que celle issue de la population générale en raison de sa sélection chez des patients en cours de bilan d'HTA. Cela ne permet pas la généralisation des résultats à tous les hypertendus.

Trente patients seulement ont été pris en compte dans l'étude ce qui est trop peu pour l'analyse de certains déterminants décrits dans la littérature limitant notamment la puissance de l'analyse multivariée ainsi que l'analyse plus fine des déterminants de chaque sexe.

Malgré des critères de fiabilité de mesures acceptables (index opérateur et SD) le peu d'entraînement initial à la méthode de recueil a pu impacter sur sa fiabilité.

De plus l'utilisation d'une distance par soustraction de la distance entre le manubrium sternal au site fémoral par celle du manubrium sternal à la carotide sous-estime la distance aortique réelle et ne doit plus être utilisée selon les recommandations. L'utilisation de la distance « $(CA-FA) \times 0,8$ » s'impose actuellement, permettant à la fois d'améliorer la fiabilité de mesure en raison de sa validité documentée et par la diminution du biais lié à une seconde mesure au ruban trop souvent « subjective ».

Enfin notre étude, bien que transversale, présente la particularité de proposer une vision « pronostique » des sujets au travers du score de Framingham. Son utilisation n'a pas la prétention de se substituer à un suivi classique mais bien d'offrir une vision pragmatique d'un outil utilisé quotidiennement par le corps médical et dont l'existence n'a plus à être justifiée. Malheureusement ce score présente surtout le défaut d'être plus adapté à la population nord-américaine.

6. Conclusion

Le tonomètre d'aplanation Sphygmocor® est un outil simple d'utilisation, non invasif, reproductible et nécessitant peu d'entraînement.

Malgré cette reproductibilité les conditions de mesures et la fiabilité des valeurs recueillies doivent être respectées. Le clinicien doit par ailleurs garder à l'esprit les limites liées à la prise en compte d'une mesure isolée, calibrée sur une pression périphérique source d'imprécision à la fois technique et en raison des phénomènes de variation inter-consultations.

Les patients chez lesquels les mesures étaient les plus imprécises étaient ceux dont l'atteinte artérielle était la plus évoluée.

Une VOP > 10 m/s signe l'atteinte d'un organe cible dans le cadre de l'HTA correspondant d'emblée à une atteinte infra-clinique et un risque cardiovasculaire majoré.

L'analyse de l'onde de pouls possède une meilleure valeur prédictive sur le pronostic cardiovasculaire que la pression périphérique. Celle-ci ne reflétant pas fidèlement la pression au niveau de l'aorte du fait des phénomènes d'amplification. Enfin, les traitements antihypertenseurs ont des effets différents sur les pressions centrales qui ne sont pas traduits au niveau périphérique, cela a notamment été mis en lumière grâce à l'étude ASCOT-CAFE.

Les paramètres de réflexion (AP, Aix) semblent avoir une valeur pronostique et de surveillance préférentielle chez le sujet jeune tandis que la VOP semble avoir une valeur pronostique prépondérante à partir de la cinquième décennie. La CPP est un marqueur pronostique plus fiable que la BPP mais son intérêt diminue avec l'âge en raison de la diminution du phénomène d'amplification.

En dehors d'une phase d'apprentissage, la limite de l'analyse de l'onde de pouls reste principalement sa dépendance à la mesure d'une pression brassard tandis que la mesure de la VOP est surtout limitée par la mesure des distances entre les sites de recueil.

L'ensemble des paramètres de compliance artérielle récolté en tonométrie est dominé par sa dépendance à l'âge du patient nécessitant de pondérer l'interprétation des résultats pour chaque patient.

La VOP est dépendante des conditions de pression artérielle contemporaines de la mesure et semble fidèlement refléter la sévérité d'une HTA tandis que les paramètres de réflexion (AP, Aix) sont surtout influencés par la taille et le sexe du sujet.

En dehors de la VOP, « adoubée » par les recommandations internationales pour sa force de prédiction, les autres paramètres souffrent de l'absence de consensus sur leur valeur normale en limitant l'utilisation en pratique courante.

La démocratisation de ces dispositifs doit permettre de pouvoir recueillir de manière rapide, fiable et non-invasive des critères intermédiaires de morbimortalité permettant d'identifier les sujets à risque pouvant bénéficier d'une intensification thérapeutique et d'une surveillance accrue.

Références

1. Girerd X, Laroche P, Hanon O, Pannier B, Postel-Vinay N, Mourad JJ. [Use of antihypertensive drugs in France and relationship with cardiovascular disease. FLAHS 2009-2010 surveys]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012 Jun;61(3):213-7.
2. Chen CH, Nevo E, Fetets B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997 Apr 1;95(7):1827-36.
3. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European heart journal*. 1993 Feb;14(2):160-7.
4. Aboyans V, Abraham P, Beregi J-P, Delasalle M-A, Delsart P, Emmerich J, et al. *Physiologie de la circulation artérielle*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Cardiologie. 2011;11-600-A-10.
5. Bonnet J. *Athérosclérose*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Cardiologie. 2005;11-605-A-10.
6. Safar E, O'Rourke M. Arterial stiffness in hypertension. *Handbook of hypertension*, Elsevier. 2006;3:62.
7. Druckwindkessel von 1865. Oberderdingen 2007.
8. Safar ME. Arterial aging--hemodynamic changes and therapeutic options. *Nature reviews Cardiology*. 2010 Aug;7(8):442-9.
9. Risacher F, Jossinet J, McAdams ET, McLaughlin J, Mann Y, Schmitt M, et al. Impedance plethysmography for the evaluation of pulse-wave velocity in limbs. *Med Biol Eng Comput*. 1993 May;31(3):318-22.
10. Asmar R. *Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Cardiologie. 2002;11-301-A-10.
11. Asmar R. [Blood pressure. Regulation and epidemiology. Standard measures and values]. *Nephrol Ther*. 2007 Jul;3(4):163-84.
12. Nichols WW, O'Rourke M F, Vlachopoulos C. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. London, United Kingdom: Hodder Arnold; 2005.
13. Vieillard-Baron A, Michard F, Chemla D. Volemic status: definitions and physiological concepts. *Réanimation*. 2004;16:264-7.
14. Teboul JL. [SRLF experts recommendations: Indicators of volume resuscitation during circulatory failure]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005 May;24(5):568-76; quiz 77-81.
15. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol*. 1927 Jan 12;62(3):243-61.
16. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*. 1902 May 28;28(3):220-31.
17. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *The New England journal of medicine*. 1994 May 19;330(20):1431-8.
18. Boutouyrie P, Tropeano AI, Laurent S. Remodelage artériel dans le diabète. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2005;17(1):14-22.
19. Boutouyrie P, Laurent S, Beausnier H, Ong KT, Collin C. Valeur prédictive de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide commune sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2008;20(8):393-403.
20. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Current hypertension reports*. 2000 Feb;2(1):98-105.
21. Rucker RB, Tinker D. Structure and metabolism of arterial elastin. *Int Rev Exp Pathol*. 1977;17:1-47.
22. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003 Jul-Aug;57(5-6):195-202.
23. Belmin J. Le vieillissement de la paroi artérielle. *Med Sci (Paris)*. 1993;9:1068-78.

24. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995 Sep;15(9):1512-31.
25. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1923-32.
26. 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 May;33(5):1111-7.
27. LaPierre D. Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. *Sharinginhealth* [serial on the Internet]. 2010.
28. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002 Mar 12;105(10):1202-7.
29. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012 Sep 5;308(9):875-81.
30. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
31. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154-69.
32. 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 May 11;99(18):2434-9.
33. 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 Feb 20;103(7):987-92.
34. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney international*. 2001 May;59(5):1834-41.
35. Nakagawa K. [A study of aortic calcification uremia]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1997 Mar;39(2):135-43.
36. Amann K, Neuss R, Ritz E, Irzyniec T, Wiest G, Mall G. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *American journal of hypertension*. 1995 Apr;8(4 Pt 1):409-17.
37. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar M, London G. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1997 Dec;30(6):1425-30.
38. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):163-8.
39. Scarpello JH, Martin TR, Ward JD. Ultrasound measurements of pulse-wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1980 Jan;58(1):53-7.
40. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90.
41. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. *Bogalusa Heart Study. Arteriosclerosis*. 1986 Jul-Aug;6(4):378-86.
42. Gordin D, Ronnback M, Forsblom C, Heikkila O, Saraheimo M, Groop PH. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Sep;50(9):1808-14.

43. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
44. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
45. Torzewski J. C-reactive protein and atherogenesis: new insights from established animal models. *The American journal of pathology*. 2005 Oct;167(4):923-5.
46. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913-9.
47. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003 Apr 8;107(13):1783-90.
48. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 Dec 10;290(22):2945-51.
49. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004 May;24(5):969-74.
50. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, Hoke L, Florea N, Cohn JN. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *Journal of human hypertension*. 2005 Jul;19(7):515-9.
51. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2193-200.
52. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000 Jul 22;321(7255):199-204.
53. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H, Pannier B. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2003 May(84):S88-93.
54. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. The New England journal of medicine*. 1999 Jan 7;340(1):14-22.
55. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5.
56. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
57. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6.
58. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *Journal of hypertension*. 2002 Jan;20(1):145-51.
59. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Archives of internal medicine*. 2000 Apr 24;160(8):1085-9.

60. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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). *Journal of hypertension*. 2007 Jun;25(6):1105-87.
61. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006 Nov;27(21):2588-605.
62. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735-8.
63. Collette M, Leftheriotis G, Humeau A. Modeling and interpretation of the bioelectrical impedance signal for the determination of the local arterial stiffness. *Med Phys*. 2009 Oct;36(10):4340-8.
64. Ong KT. Arterial stiffness and its predictive value in cardiovascular events. *La Lettre du Cardiologue*. 2008;419:21-9.
65. Samson S, Ricordeau P, Pepin S. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés: évolution du traitement entre 2000 et 2006. *Points de Repère*. 2007;10.
66. Frérot L, Le Fur P, Le Pape A, Sermet C. L'hypertension artérielle en France : prévalence et prise en charge thérapeutique. *Questions d'économie de la santé. CREDES*. 1999;22.
67. Godet-Thoble H, Vernay M, Noukpoape A. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH*. 2008;49-50:478-83.
68. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
69. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31;335(8692):765-74.
70. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996 May 22-29;275(20):1571-6.
71. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
72. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*. 1992 Feb 6;326(6):381-6.
73. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *The New England journal of medicine*. 1996 Jan 4;334(1):13-8.
74. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002 Nov 2;360(9343):1347-60.
75. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1682-6.
76. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2864-9.
77. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995 Mar;25(3):305-13.
78. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med*. 1986 May;15(3):254-73.

79. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001 Jul 11;286(2):180-7.
80. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
81. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001 Mar 3;322(7285):531-6.
82. Baguet JP, Barone-Rochette G, Mallion JM. Mesure ambulatoire de la pression artérielle. EMC (Elsevier SAS, Paris), Cardiologie. 2007;11-301-C-10.
83. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. HAS. 2005.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
85. Staessen J, Celis H, De Cort P, Fagard R, Thijs L, Amery A. Methods for describing the diurnal blood pressure curve. *J Hypertens Suppl*. 1991 Dec;9(8):S16-8.
86. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):397.
87. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *American journal of hypertension*. 1997 Jan;10(1):58-67.
88. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777-83.
89. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
90. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004 Jul;44(1):84-93.
91. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70.
92. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *Journal of human hypertension*. 2004 Jun;18(6):453-9.
93. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *American journal of hypertension*. 2003 Nov;16(11 Pt 1):895-9.
94. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):485-90.
95. Young T. The Croonian Lecture: On the Functions of the Heart and Arteries. *Phil Trans R Soc Lond*. 1809;99:1-31.
96. Moens AI. Over de voortplantingssnelheid van den pols: Leiden, The Netherlands; 1877.
97. Korteweg DJ. Uber die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in Elastischen Rohren". *Ann Phys Chem*. 1878;5:52-537.
98. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1922;652:298-306.

99. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American journal of hypertension*. 2002 May;15(5):445-52.
100. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):914-21.
101. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *American heart journal*. 1991 May;121(5):1460-70.
102. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal*. 2010 Oct;31(19):2338-50.
103. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985 Feb;71(2):202-10.
104. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Nov;1(6):739-48.
105. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *Journal of hypertension*. 2009 Aug;27(8):1624-30.
106. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):637-42.
107. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, de Backer TL, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *Journal of hypertension*. 2011 Aug;29(8):1577-82.
108. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012 Mar;30(3):445-8.
109. Shiburi CP, Staessen JA, Maseko M, Wojciechowska W, Thijs L, Van Bortel LM, et al. Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry. *American journal of hypertension*. 2006 Jan;19(1):40-6.
110. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Nov 1;46(9):1753-60.
111. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245-9.
112. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *American journal of hypertension*. 2008 Nov;21(11):1194-202.
113. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006 Sep;48(3):397-403.
114. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001 Dec;21(12):2046-50.
115. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001 Oct;12(10):2117-24.
116. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3384-90.

117. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005 Mar;69(3):259-64.
118. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63.
119. Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 1995 Nov-Dec;23(6):423-30.
120. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney international*. 2004 May;65(5):1790-4.
121. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):3-10.
122. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufouil C, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *Journal of hypertension*. 2010 Nov;28(11):2336-41.
123. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1270-5.
124. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010 Jun;33(6):627-32.
125. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009 Oct;54(4):716-23.
126. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1122-8.
127. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *Journal of hypertension*. 2008 Feb;26(2):351-6.
128. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *American journal of hypertension*. 2008 Jun;21(6):663-7.
129. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012 Mar;221(1):18-33.
130. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):932-7.
131. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008 Apr;63(4):306-11.
132. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*. 1992 Oct;102(4):1193-8.
133. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*. 2001 Dec 1;38(6):1461-6.
134. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000 May 15;525 Pt 1:263-70.
135. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jan 7;43(1):92-9.
136. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-25.

137. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004 Nov 17;292(19):2343-9.
138. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Oct 27;54(18):1730-4.
139. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010 Jun;55(6):1314-22.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2010 Aug;31(15):1865-71.
141. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension*. 2006 Apr;47(4):785-90.
142. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American journal of hypertension*. 2002 Jan;15(1 Pt 1):24-30.
143. Domanski M, Norman J, Wolz M, Mitchell G, Pfeffer M. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):793-7.
144. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1239-45.
145. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):434-8.
146. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2005 Dec;26(24):2657-63.
147. Heffernan KS, Jae SY, Wilund KR, Woods JA, Fernhall B. Racial differences in central blood pressure and vascular function in young men. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008 Dec;295(6):H2380-7.
148. Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, Raveau-Landon CM, Safar ME. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *The American journal of cardiology*. 1993 Oct 1;72(11):794-8.
149. Jiang XJ, O'Rourke MF, Zhang YQ, He XY, Liu LS. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure. *Journal of hypertension*. 2007 May;25(5):1095-9.
150. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *American journal of hypertension*. 2006 Feb;19(2):214-9.
151. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011 Sep 10;71(13):1689-701.
152. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005 May;45(5):980-5.
153. Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ, London GM, Safar ME. Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses. *Hypertension*. 2003 Aug;42(2):150-5.

154. Hope SA, Meredith IT, Cameron JD. Arterial transfer functions and the reconstruction of central aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions. *Journal of hypertension*. 2008 Jan;26(1):4-7.
155. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *American journal of hypertension*. 2004 Nov;17(11 Pt 1):1059-67.
156. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983 Sep 24;2(8352):695-8.
157. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *American journal of hypertension*. 1998 Apr;11(4 Pt 1):403-9.
158. Watson RD, Lumb R, Young MA, Stallard TJ, Davies P, Littler WA. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension--implications for initiating antihypertensive treatment. *Journal of hypertension*. 1987 Apr;5(2):207-11.
159. Bottini PB, Carr AA, Rhoades RB, Prisant LM. Variability of indirect methods used to determine blood pressure. Office vs mean 24-hour automated blood pressures. *Archives of internal medicine*. 1992 Jan;152(1):139-44.
160. Armitage P, Rose GA. The variability of measurements of casual blood pressure. I. A laboratory study. *Clin Sci*. 1966 Apr;30(2):325-35.
161. Herpin D, Ragot S. [Variability of blood pressure. Clinical and therapeutic implications]. *Rev Med Interne*. 1995;16(2):131-6.
162. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet*. 1980 Jun 14;1(8181):1261-7.
163. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension*. 1998 Dec;16(12 Pt 2):2079-84.
164. Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, Dart AM, et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Dec;95(6):669-79.
165. Filipovsky J, Svobodova V, Pecen L. Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. *Journal of hypertension*. 2000 Aug;18(8):1033-40.
166. Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ, Tomson CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Jul;103(1):59-65.
167. Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008 Feb;23(2):594-600.
168. Ageenkova OA, Purygina MA. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry. *Vascular health and risk management*. 2011;7:649-56.
169. Farahat FM, Rohlman DS, Storzbach D, Ammerman T, Anger WK. Measures of short-term test-retest reliability of computerized neurobehavioral tests. *Neurotoxicology*. 2003 Aug;24(4-5):513-21.
170. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009 Dec;54(6):1328-36.
171. McEnery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2007 Jul;34(7):665-71.
172. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM*. 1999 Oct;92(10):595-600.

173. Cameron JD, McGrath BP, Dart AM. Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998 Nov;32(5):1214-20.
174. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002 Jun;39(6):1083-7.
175. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):591-7.
176. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1;172(5):613-8.
177. Kjeldsen S, Wangstrup J, Astrup P. Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits. *J Atheroscler Res*. 1968 Sep-Oct;8(5):835-45.
178. Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2012 May 8.
179. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001 Feb;37(2 Part 2):381-5.
180. Asmar R, Benetos A, London G, Hugue C, Weiss Y, Topouchian J, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood pressure*. 1995 Jan;4(1):48-54.
181. Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):E658-62.
182. Ilyas B, Dhaun N, Markie D, Stansell P, Goddard J, Newby DE, et al. Renal function is associated with arterial stiffness and predicts outcome in patients with coronary artery disease. *QJM*. 2009 Mar;102(3):183-91.
183. McGrath BP, Liang YL, Kotsopoulos D, Cameron JD. Impact of physical and physiological factors on arterial function. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2001 Dec;28(12):1104-7.
184. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):460-72.
185. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, et al. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008 Jun;31(6):1109-14.
186. Coyle P, Duff G, Gavin O, Clarke Moloney M, Burke PE, Kavanagh EG, et al. Can augmentation index be used as an accurate tool in the diagnosis of peripheral obstructive arterial disease? *Ir J Med Sci*. 2012 Sep;181(3):309-13.
187. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):308-15.
188. Brett S, Guilcher A, Clapp B, Chowienzyk P. Estimation of central systolic blood pressure from arm cuff pressure: Comparison with the sphygmocor system. *Artery Res*. 2011;5(4):205.
189. Beigel R, Dvir D, Arbel Y, Shechter A, Feinberg MS, Shechter M. Pulse pressure is a predictor of vascular endothelial function in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Vasc Med*. 2010 Aug;15(4):299-305.
190. Buzdugan E, Crisan S, Campean R, Donca V, Radulescu D. Cardiovascular event risk in relation to arterial stiffness in patients with subclinical peripheral atherosclerosis. *HVM Bioflux*. 2009;1:45-54.
191. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998 Sep;32(3):560-4.
192. Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, Tabak AG, Shipley MJ, Wilkinson IB, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS One*. 2012;7(5):e37165.

193. Neisius U, Bilo G, Taurino C, McClure JD, Schneider MP, Kawecka-Jaszcz K, et al. Association of central and peripheral pulse pressure with intermediate cardiovascular phenotypes. *Journal of hypertension*. 2012 Jan;30(1):67-74.
194. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Mar 15;37(4):975-84.
195. Cecelja M, Jiang B, Spector TD, Chowienczyk P. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin a twin study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jan 31;59(5):475-83.

RESUME

Contexte:

L'hypertension artérielle (HTA) est une pathologie touchant un quart de la population adulte et concourant à une forte morbidité cardiovasculaire (CV) en partie liée à la rigidification artérielle. La tonométrie d'aplanation fournit différents paramètres permettant d'évaluer la compliance artérielle.

Objectifs :

Etudier la reproductibilité de la mesure de la vitesse (VOP) et l'analyse de l'onde de pouls (pressions artérielles centrales, pression et index d'augmentation) chez des sujets hypertendus et en préciser les déterminants.

Méthodes:

30 sujets ont été hospitalisés pour bilan d'HTA entre janvier et avril 2012. Une mesure de la VOP et une analyse de l'onde de pouls étaient réalisées à l'inclusion avec le système Sphygmocor® puis dans les 4 jours dans des conditions similaires.

Résultats:

Les paramètres de compliance étaient reproductibles. La VOP avait un coefficient de variabilité de 1,2% et un coefficient de corrélation intra-classe à 0,77 (0,57-0,88). Si la majorité des critères étaient corrélés à l'âge, la VOP était liée à la pression périphérique, source d'imprécisions tandis que les paramètres de réflexion étaient surtout influencés par la taille et le sexe des patients.

Conclusion:

La tonométrie d'aplanation est un outil reproductible permettant d'évaluer la rigidité artérielle. Son existence, dépistée par une VOP > 10 m/s, signe l'atteinte d'un organe cible par l'HTA reflétant un risque CV accru. Néanmoins les mesures, calibrées sur les pressions artérielles au brassard, doivent être faites avec soins et ses sources d'imprécision connues. Les paramètres liés à l'analyse de l'onde de pouls n'ont pas encore une fiabilité permettant leur intégration dans la pratique courante.

Mots-clés :

Hypertension artérielle, risque cardiovasculaire, compliance artérielle, rigidité artérielle, rigidité aortique, reproductibilité, déterminants, normes, tonométrie d'aplanation, vitesse de l'onde de pouls, index d'augmentation, pression d'augmentation, pression pulsée.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

