



HAL
open science

Rigidité Vasculaire en cardiologie interventionnelle

Brahim Harbaoui

► **To cite this version:**

Brahim Harbaoui. Rigidité Vasculaire en cardiologie interventionnelle. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1265 . tel-02149756

HAL Id: tel-02149756

<https://theses.hal.science/tel-02149756>

Submitted on 6 Jun 2019

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

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



N°d'ordre NNT : **2017LYSE1265**

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale : EDISS (Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé)

Spécialité de doctorat : Recherche Clinique, Innovation technologique
Discipline : Cardio-vasculaire

Soutenue publiquement 04/12/2017, par :

Brahim Harbaoui

Rigidité Vasculaire en cardiologie interventionnelle

Devant le jury composé de :

Me le Pr Hélène ELTCHANINOFF, PUPH, CHU de Rouen, Rapporteur

Me le Pr Martine GILARD, PUPH, CHU de Brest, Rapporteur

M. Le Pr Pierre LANTELME, PUPH, CHU de Lyon, Directeur de thèse

M. Le Pr Hervé LIEBGOTT, PU, Lyon1, Co-directeur de thèse

M. le Pr Pascal MOTREFF, PUPH, CHU de Clermont-Ferrand, Examineur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur G.RODE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. X. PERROT

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUICHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

REMERCIEMENTS

Mr le Professeur Pierre Lantelme,

Ces quelques lignes ne suffiront pas pour te témoigner de ma profonde gratitude. En plus de m'avoir donné envie de faire de la cardiologie il y a maintenant plus de 10 ans, tu as su me transmettre ta passion pour la recherche clinique. A chaque projet tu es présent, de l'idée jusqu'aux finitions et ton aide est inestimable. En rédigeant ce travail de thèse, comme à chaque étape franchie, je mesure la chance que j'ai d'être accompagné et porté par une personne aussi exceptionnelle que toi. Exceptionnel car tu es capable de diagnostiquer un GRA ou un syndrome de Gordon et de poser un stent dans le tronc commun dans la même journée. Exceptionnel car ton investissement pour les patients, pour tes collègues, pour tes « jeunes », pour la recherche, pour notre institution et pour la cardiologie tu le fais toujours à 100%. Exceptionnel de par tes qualités humaines ; ta générosité, ta gentillesse, ton intégrité et ta détermination. Je crois au destin et je suis certain que le nôtre est lié. Sois assuré de ma plus grande estime.

Me le Professeur Hélène Eltchaninoff,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger et d'être rapporteur de ce travail. Vous et votre équipe avez marqué l'Histoire de la cardiologie en étant les pionniers, les inventeurs de la technique de remplacement valvulaire aortique par voie percutanée. Cette technique a été une véritable révolution et contribue au rayonnement de la cardiologie française. Votre implication dans la recherche clinique et l'enseignement est remarquable. Soyez assurée de mon plus grand respect.

Me le Professeur Martine Gilard,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger et d'être rapporteur de ce travail.. Avoir une cardiologue de renommée internationale dans mon jury est une chance que je mesure. Vous contribuez au rayonnement de la cardiologie française à travers le monde. Je souhaite vous témoigner mon admiration face à votre implication pour mener à bien des projets nationaux dans l'intérêt de nous tous et des patients. Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt accordé à mon travail. Soyez assurée de mon plus grand respect.

Mr le Professeur Hervé Liebgott,

Je te remercie pour l'accueil que tu m'as réservé dans ton laboratoire de recherche. Merci pour tes conseils pour ce travail de thèse. Tes connaissances pointues dans le domaine de l'imagerie cardiovasculaire sont un atout pour juger ce travail. Je suis certain que nous allons pouvoir continuer à collaborer étroitement et que ce travail de thèse n'est que le commencement.

Mr le Professeur Pascal Motreff,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Tu es une référence en cardiologie interventionnelle et ton expertise est un atout majeur pour juger ce travail. Je te remercie d'avoir participé activement au comité de suivi de thèse. Tes qualités d'orateur et ton humilité sont un exemple pour nous tous. C'est toujours un plaisir de rendre visite à ton équipe en Auvergne, en plus d'y avoir un accueil chaleureux, on y bénéficie de vos enseignements de pointe.

Au Dr Pierre-Yves Courand,

L'étoile montante de la cardiologie lyonnaise, mon frère de formation ! Toujours là pour diagnostiquer des pathologies improbables ou bien mettre une sonde de 7.5. Merci encore pour ta gentillesse, ton aide, ta grande disponibilité et ta réactivité pour tous les projets de recherche que nous avons en commun. Je suis certain qu'on va continuer à faire de belles choses ensemble. Je vous souhaite plein de bonheur avec Gaelle, Elise et Paul.

A Andrei Cividjian,

Un grand merci pour ton implication dans nos travaux autour du traitement de signal, le projet de mesure de la vitesse de l'onde de pouls coronaire n'aurait pu aboutir sans toi. Tu as été l'élément moteur pour le dépôt de brevet et je te remercie encore.

Au Pr Loïc Bousset,

Merci pour ton investissement dans nos projets de recherche, ton aide est précieuse.

Aux Dr Charles, et Montoy, spécialistes en calcifications, la relève de la rythmologie !

Au Dr Nicolas Girerd, merci pour tes conseils et ton aide.

Au Pr Damien Garcia et son expertise en mécanique des fluides et en imagerie.

Aux équipes de la fédération de cardiologie Croix Rousse-Lyon-Sud et du GCS de cardiologie interventionnelle Croix-Rousse –Hôpital Nord-Ouest.

Aux Dr Cyril Besnard et Raphael Dauphin, merci pour votre soutien, une équipe soudée c'est un des secrets de la réussite.

Au Dr Fareh, merci pour ton soutien et tes précieux conseils.

Au Dr Levavasseur merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Au Dr Khettab, merci pour ton soutien et tes précieux conseils.

A mes jeunes collègues les Dr Chambonnet, Serraille, Berge, Grandjean, Lesiuk, Strube, Descaillot, Fay ; je suis heureux de travailler avec mes anciens brillants internes. Au Dr Emsellem, merci pour ton investissement dans le service ces dernières années.

Aux Dr Mouly-Bertin, Rial, Soukeur, Desfforges, Frolicheman, merci pour votre implication, votre disponibilité et votre gentillesse.

A toute l'équipe paramédicale de l'USIC et à l'équipe technique dont je mesure la qualité.

Au Pr Delahaye chez qui j'ai fait mes premiers pas en cardiologies. Aux autres Cardiologues qui ont compté dans ma formation, le Pr Finet, le Pr Rioufol, le Pr Bonnefoy, le Pr Andre-Fouet, le Dr Bergerot, le Dr Berruex, le Dr Mabru...

A mes amis suisses,

Merci pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait

Au Professeur Eric Eeckhout,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service. Merci pour votre bienveillance. Merci pour tous ces FOP, CIA et pour la CIV! J'ai assisté à des procédures incroyables de fermetures de fuites para-valvulaires. Merci de m'avoir impliqué dans le congrès des complications ECC, ce sont des moments inoubliables.

Au Dr Olivier Muller,

Depuis notre première rencontre à Marseille, j'ai su qu'on allait bien s'entendre !

Merci d'avoir organisé ma mobilité « swiss tip-top » dans ton service. Merci pour ta générosité et ta gentillesse. Merci pour ton accueil chaleureux et pour ton implication dans nos projets de recherche clinique. Tu as su trouver du temps pour moi entre tes dizaines de présentations en congrès, ton micro MBA, tes réunions, ton centre des valves cardiaques... Un solide axe Lausanne-Lyon a été créé. J'espère sincèrement que tes projets aboutiront, tu as l'âme d'un leader !

Au Dr Christian Roguelov,

L'un des angioplasticiens le plus sensible que je connaisse, tu es dévoué aux patients. Toujours prêt à rendre service et toujours une blague à raconter, merci pour ta gentillesse.

Au Dr Girod, c'était un plaisir de réaliser des procédures avec toi.

Aux Dr Trana, Stoyanov et Meier, à Sabine et Frédérique, à Kevin et Muempetch, je suis content d'avoir fait votre connaissance.

Au Dr Fournier, merci de m'avoir donné les ficelles pour vite m'intégrer en Suisse!

Au reste de l'équipe de cardiologie, au Pr Vogt, aux Dr Antiochos, Tzimas, Stettler, Gabus, Monney, Yerli, Regamey, Pascale, Maschi, Bisch, Pruvost, Le Bloa et tous les autres...

Une pensée pour le Pr Wagner et son humanité.

A ma famille,

A mes parents, je vous dédie ce travail. Je vous remercie du fond du cœur pour votre générosité et votre soutien sans faille. Merci de m'avoir transmis le courage et la valeur du travail.

A Anissa merci pour ton soutien indéfectible et ta joie de vivre, à Neyla et Nesrine mes amours, chaque jour je réalise la chance que j'ai, je vous aime.

A mes sœurs, Soussou la générosité incarnée, Sabrina la photocopie de maman et Saoussène la parisienne faschion victime, merci pour votre présence au quotidien, pour votre soutien et votre solidarité, je vous aime. A mes frères ; Radouane merci pour ton aide dans la vie de tous les jours sans toi je n'en serais pas là. Marouane, n'oublie jamais courage et valeur du travail...ensuite tout rentre dans l'ordre. A mes belles sœurs et beaux-frères. A Jamel, merci pour ton aide et ta gentillesse. A Mounir, merci de répondre présent à chaque fois. A mes tantes, oncles, cousines, cousins, nièces et neveux.

A la mémoire de mes grands-parents ; Deda ton sourire sera toujours présent.

A mes beaux-parents, merci pour votre bienveillance et votre aide au quotidien.

A mes belles-sœurs et mes beaux-frères, merci pour votre aide, votre gentillesse et votre bonne humeur. Je mesure la chance d'avoir une belle famille comme vous.

Une pensée spéciale à l'équipe des super nounous Bouali et Harbaoui !

A Pascale, Julie et Marie, merci pour votre patience et votre accueil toujours chaleureux. Promis on va essayer de le faire travailler moins...

A mes amis d'enfance et de médecine, Cédric, Cyril, Zied, Zo, Mourad, Kebch, Lak, Mehdi, Gildas, Samuel, Mahf, Clémence, Fanny, Kayvan, et tous les autres.

A tous ceux qui sont là pour me soutenir !

Sommaire

A. RATIONNEL.....	16
B. INTRODUCTION	17
1. Prérequis	17
a) Définitions.....	17
b) Fonction des artères	19
c) Structure des artères.....	24
d) Relation structure-fonction des artères	27
e) Particularités des artères coronaires.....	30
C. EVALUATION DE LA RIGIDITE VASCULAIRE	31
1. Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale	31
2. Variation systolo-diastolique des dimensions artérielles, distensibilité et compliance 35	
3. Analyse du contour de l'onde de pouls	38
a) Indice d'augmentation (AIx).....	38
b) Pression pulsée.....	39
4. Mesure du volume de calcifications vasculaires	39
D. RIGIDITE VASCULAIRE/VIEILLISSEMENT VASCULAIRE	40
1. Déterminants du vieillissement vasculaire et de la rigidité vasculaire	41
a) Modifications structurelles.....	41
b) Modifications fonctionnelles (Dysfonction endothéliale)	46
c) Aspects génétiques.....	47
2. Rigidité vasculaire et altération des fonctions artérielles	48
3. Rigidité vasculaire et athérosclérose	49
a) Différences entre rigidité vasculaire et athérosclérose	49
b) Association épidémiologique entre rigidité vasculaire et athérosclérose	50
c) Mécanismes communs entre rigidité vasculaire et athérosclérose	51
d) L'athérosclérose favorise la rigidification artérielle	54
e) La rigidité vasculaire favorise le développement de l'athérosclérose	55
f) Rigidité vasculaire et athérosclérose : un cercle vicieux	55
4. Implications cliniques.....	56
a) Atteinte « hémodynamique» du cœur, du rein et du cerveau	57
b) Rigidité vasculaire : marqueur de diffusion de l'athérome.....	61
c) Rigidité vasculaire: facteur de complications aiguës de l'athérosclérose.....	64

5.	Traitement de la rigidité vasculaire.....	67
6.	Utilisation actuelle de la rigidité aortique en pratique clinique.....	68
E.	PUBLICATIONS.....	69
1.	Rigidité vasculaire et coronaropathies.....	69
a)	Approche épidémiologique par étude de la valeur pronostique de la pression pulsée et des calcifications aortiques (publication 1).....	69
b)	Approche biomécanique par mise au point d'une méthode de mesure de la vitesse de l'onde de pouls coronaire (publication 2).....	73
2.	Rigidité vasculaire/Rétrécissement aortique, Vieillissement vasculaire et valvulaire.....	77
a)	Étude de l'impact pronostique du volume de calcifications de l'aorte mesuré au niveau de l'aorte ascendant chez les patients traités par TAVI (Publication 3).....	81
b)	Étude de l'impact pronostique du volume de calcifications de l'aorte mesuré au niveau de l'aorte ascendant chez les patients traités par TAVI (Publication 4).....	84
F.	PERSPECTIVES.....	87
1.	Rigidité vasculaire et coronaropathies.....	87
a)	Etudes épidémiologiques.....	88
b)	Etudes fondamentales.....	90
c)	Etudes cliniques.....	91
2.	Rigidité vasculaire et TAVI.....	94
a)	Etude clinique multicentrique de l'intérêt pronostique à 1 an des calcifications de l'aorte à chez les patients traités par TAVI.....	95
b)	Etudes ancillaires de C4CAPRI.....	96
c)	Corrélation rigidité vasculaire et appréciation hémodynamique de la post charge.....	96
d)	Utilisation de nouveaux paramètres échographiques développés par le laboratoire Creatis.....	97
G.	Conclusion.....	99
H.	Références.....	100

Résumé

Le vieillissement vasculaire est un phénomène inéluctable. Il s'accompagne de modifications structurelles et fonctionnelles du système cardio-vasculaire constituant la rigidité vasculaire. Ce processus dégénératif affecte essentiellement la matrice extra cellulaire des artères élastiques. La perte de l'élasticité du système vasculaire va impacter la fonction ventriculaire gauche et la perfusion cardiaque, rénale et cérébrale par des mécanismes différents. La rigidité vasculaire est un puissant marqueur de risque cardio-vasculaire. Cette notion est peu répandue dans le domaine de la cardiologie interventionnelle alors qu'elle pourrait avoir des implications pronostiques et thérapeutiques importantes. Nous nous sommes intéressés à deux domaines de la cardiologie interventionnelle, pour lesquels la rigidité vasculaire pourrait ouvrir de nouvelles voies de recherche, la maladie coronaire et le traitement interventionnel du rétrécissement aortique.

Concernant la maladie coronaire il existe un besoin de mieux comprendre la physiopathologie de la microcirculation et de l'ischémie myocardique. La survenue des accidents coronaires aigus reste également incomplètement comprise. Nous avons abordé la problématique par une approche épidémiologique en étudiant l'impact pronostique de la rigidité vasculaire sur la mortalité liée aux coronaropathies dans une cohorte de 1034 patients hypertendus avec 30 années de suivi. La rigidité vasculaire a été appréciée par la pression pulsée et un score d'athérosclérose de l'aorte abdominale. Un lien très fort a été mis en évidence entre la rigidité vasculaire et la survenue d'infarctus du myocarde. Nous avons ensuite développé un moyen d'étudier la rigidité vasculaire localement au niveau des artères coronaires. Nous avons mis au point une technique de mesure de la vitesse de l'onde de pouls coronaire. Cette technique repose sur l'utilisation d'un guide de pression intra-coronaire et un algorithme breveté du traitement de signal. Nous sommes parvenus à mesurer une vitesse de l'onde de pouls sur 71 artères coronaires chez 49 patients.

Nous avons observé une vitesse de l'onde de pouls plus lente témoignant d'artères plus compliantes chez les patients présentant un infarctus du myocarde en comparaison aux patients présentant un angor stable. Nous avons également constaté une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls après implantation d'un stent endocoronaire témoignant d'une rigidification attendue de l'artère coronaire. Ces travaux pourraient ouvrir une nouvelle voie de recherche dans la compréhension de l'ischémie myocardique et de la survenue de l'accident coronaire aigu à savoir l'interaction rigidité vasculaire globale et rigidité locale coronaire.

Concernant le traitement interventionnel du rétrécissement aortique, de nouveaux facteurs prédictifs du bénéfice de l'intervention sont nécessaires chez des patients souvent âgés et fragiles. Nous nous sommes intéressés à l'étude du volume de calcifications de l'aorte, reflet de la rigidité vasculaire. Ce paramètre a été mesuré par scanner chez des patients traités par remplacement valvulaire aortique par voie percutanée appelé TAVI pour transcatheter aortic valve implantation. Nous avons d'abord montré que le volume de calcifications de l'aorte ascendante était un puissant marqueur de risque indépendant de mortalité cardiaque et d'insuffisance cardiaque sur une série de 127 patients consécutifs traités par TAVI, avec un suivi médian de 907 jours. Ce travail a ensuite été complété en étudiant le volume de calcifications de l'aorte totale sur une série de 164 patients. Le volume de calcifications de l'aorte complète était prédicteur de mortalité totale et cardiaque. De plus, chaque segment d'aorte pris séparément (aorte ascendante, descendante et abdominale) prédisait la mortalité cardiaque. Enfin, seul le volume de calcifications du segment ascendant était prédicteur d'insuffisance cardiaque. Ces résultats étayaient l'hypothèse que les calcifications de l'aorte ascendante sont un marqueur de rigidité vasculaire et cette dernière contribue à la post charge ventriculaire gauche après la levée de l'obstacle valvulaire dans le rétrécissement aortique. Par ailleurs le volume de calcification de

l'aorte complète pourrait être un marqueur intégratif de la charge athéromateuse et de l'état vasculaire global du patient. Ce paramètre facilement mesurable sur le scanner pré interventionnel systématique pourrait ainsi représenter un nouvel outil de stratification du risque chez les patients traités par TAVI.

Ces travaux sur la rigidité vasculaire permettent d'ouvrir de nouvelles voies de recherche dans plusieurs domaines de la cardiologie interventionnelle. Sur le plan coronaire la vitesse de l'onde pouls pourrait nous permettre de mieux comprendre la perfusion coronaire, la microcirculation, l'ischémie et la survenue de la rupture de plaque coronarienne. Ainsi des traitements à visée préventive et curative pourraient être testés. Sur le plan du TAVI, la quantification du volume de calcifications de l'aorte pourrait être utile à sélection des patients avant le traitement.

Mots clés : cardiologie interventionnelle, rigidité vasculaire, vieillissement vasculaire, athérosclérose, facteurs de risques cardio-vasculaire, coronaropathies, sténose aortique, pression pulsée, calcifications, vitesse de l'onde de pouls, physiologie coronaire, dysfonction endothéliale, inflammation

Abstract

Vascular aging is an inevitable phenomenon. It is accompanied by structural and functional modifications of the cardiovascular system mainly referred to as vascular stiffening. This degenerative process essentially affects the extracellular matrix of the elastic arteries. The loss of elasticity of the vascular tree affects left ventricular function as well as cardiac, renal and cerebral perfusions involving different mechanisms. Vascular stiffness is a powerful risk marker of cardiovascular disease. However, most interventional cardiologists are not familiar with this concept while it may have both important prognostic and therapeutic implications. We tackled two areas of interventional cardiology, where vascular stiffness may open new fields of research; coronary artery disease and interventional treatment of aortic stenosis namely, transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

With regards to coronary artery disease there is a need to better understand the pathophysiology of microcirculation and myocardial ischemia. Moreover, the occurrence of acute coronary events is also incompletely understood. Our first approach was epidemiological. We studied the prognostic impact of vascular stiffness on coronary artery disease mortality in a cohort of 1034 hypertensive patients after 30 years of follow-up. Vascular stiffness was assessed both by pulse pressure and by a score related to atherosclerosis of the abdominal aorta. A strong link was found between vascular stiffness and the occurrence of myocardial infarction and coronary artery disease related deaths. We then developed a way to study the local vascular stiffness at coronary artery level by measuring coronary pulse wave velocity. This technique relies on the use of an intracoronary pressure wire and a patented signal processing algorithm. We measured a coronary pulse wave velocity on 71 coronary arteries in 49 patients. Interestingly, patients with acute coronary syndromes had a lower coronary pulse wave velocity (which means more compliant

arteries) when compared to patients with stable coronary artery disease. After an endocoronary stent implantation we noticed an increase of coronary pulse wave velocity in line with an expected stiffening. This work opens a new avenue of research regarding coronary perfusion physiology and plaque complications by studying the interaction of regional vascular stiffness and local coronary stiffness.

Regarding TAVI, a procedure that often concerns elderly and frail patients, new factors predicting the benefit of the intervention are needed. We studied aortic calcifications as a surrogate of vascular stiffness. This parameter was measured by CT scan before TAVI. We first showed in 127 consecutive patients with a median follow-up of 907 days that ascending aorta calcifications were a powerful risk marker of cardiac mortality and heart failure after TAVI. This study was then completed by studying the volume of the whole aorta in 164 patients. The volume of calcifications of the whole aorta was a predictor of both all-cause and cardiac mortality. In addition, each segment of aorta taken separately (ascending, descending and abdominal aorta) predicted cardiac mortality. Finally, only ascending aorta calcifications predicted heart failure. These results support the hypothesis that ascending aorta calcifications are a marker of vascular stiffness and contribute to the left ventricular afterload. Moreover the volume of the whole aorta could mirror the global atherosclerosis burden of the patient. This easily measurable parameter could thus represent a new risk stratification tool in patients treated with TAVI. This work on vascular stiffness opens a new field of research in several areas of interventional cardiology. Regarding coronary artery disease, coronary pulse wave velocity could represent a way to better understand coronary perfusion, microcirculation, ischemia and the occurrence of coronary plaque rupture. Thus preventive and curative treatments could be tested. Regarding TAVI, aorta calcifications volume could play a role in patient selection before TAVI.

Key words: interventional cardiology, vascular stiffness, vascular aging, atherosclerosis, cardiovascular risk factors, coronary artery disease, aortic stenosis, pulse pressure, calcifications, pulse wave velocity, coronary physiology, endothelial dysfunction, inflammation

Liste des Abréviations:

AGE advanced glycation endproducts

CFR coronary flow reserve

FFR flow fractional reserve

IRM imagerie par résonance magnétique

IVUS intravascular ultrasound

MMP matrix metalloprotease

NO nitric oxide

PP pression pulsée

TAVI remplacement valvulaire aortique par voie percutanée

VES volume d'éjection systolique

VOP vitesse de l'onde de pouls

A. RATIONNEL

Depuis ses débuts il y a quelques décennies, les domaines de la cardiologie interventionnelle ne cessent de s'élargir. Après s'être focalisée sur le traitement des pathologies des artères coronaires, la cardiologie interventionnelle s'intéresse au traitement des valvulopathies par voie percutanée. Ainsi, le TAVI (remplacement valvulaire aortique par voie percutanée) est sans aucun doute la révolution de ces 15 dernières années en cardiologie. Malgré ces avancées majeures, certaines problématiques restent incomplètement comprises. Pour la maladie coronaire par exemple, l'appréciation du potentiel ischémiant d'une sténose par guide de pression a permis de mieux appréhender et guider la revascularisation myocardique ; néanmoins la compréhension de la physiopathologie de la microcirculation et son implication dans l'ischémie myocardique restent incomplètement élucidées. Pour la sténose aortique, le TAVI a permis de révolutionner la prise en charge des patients à haut risque ou contre indiqués à la chirurgie et les indications continuent à s'élargir (1). Pourtant, certains patients souffrent encore d'insuffisance cardiaque ou décèdent dans la première année malgré la levée de l'obstacle valvulaire.

La rigidité vasculaire est un concept largement présent dans le domaine de l'hypertension artérielle mais il est peu répandu dans le monde de la cardiologie interventionnelle. Aborder certaines problématiques de cardiologie interventionnelle par le prisme de la rigidité vasculaire pourrait être une approche originale et intéressante pour plusieurs raisons :

- La rigidité vasculaire est un puissant marqueur de risque cardio-vasculaire indépendant et les raisons d'un tel lien restent incomplètement élucidées.

- La rigidité vasculaire est intimement lié à l'athérosclérose : bien que ces deux entités soient distinctes, elles partagent des aspects physiopathologiques communs. La rigidité vasculaire

pourrait représenter un chaînon manquant dans la compréhension et donc le diagnostic de l'ischémie myocardique chronique ou aiguë.

- La rigidité vasculaire impacte directement le couplage cœur vaisseaux en augmentant la post charge ventriculaire gauche ; ceci pourrait avoir une importance particulière chez les patients porteurs d'une sténose aortique.

L'objectif de cette Thèse est donc d'illustrer à travers plusieurs travaux autour de la coronaropathie et du rétrécissement aortique ce que le concept de rigidité vasculaire peut apporter dans le domaine de la cardiologie interventionnelle.

B. INTRODUCTION

1. Prérequis

a) Définitions

En préambule il paraît important de revenir sur quelques notions essentielles de biomécanique artérielle.

La compliance d'un matériau est sa variation de volume sur une variation de pression (2).

L'élasticité d'un matériau se définit par sa capacité à retrouver sa forme initiale après une déformation. Pour les artères on devrait plutôt parler de **viscoélasticité**, l'élasticité étant instantanée alors que la viscoélasticité prend en compte la variable temps (figure1).

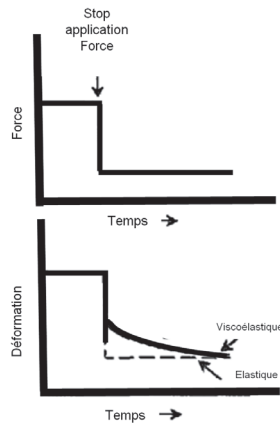


Figure 1 : Relation déformation/temps pour une force appliquée.

Une fois la force levée le matériau parfaitement élastique revient immédiatement à sa forme initiale alors que le matériau viscoélastique met un laps de temps pour reprendre sa forme initiale (en angioplastie coronaire ce phénomène est appelé « recoil élastique »).

Le **module d'élasticité de Young** (ou Elastic modulus), est une propriété intrinsèque d'un matériau décrivant sa capacité de déformation (*élongation par exemple*) par rapport à sa forme initiale (*longueur initiale par exemple*) en réponse à l'application d'une force. Plus il est élevé plus le matériau est rigide. Cette propriété est difficile à appliquer à la paroi artérielle qui n'est pas un matériau isotrope, en d'autre terme la capacité de déformation d'une artère est différente selon la direction de la force appliquée longitudinale, circonférentielle, perpendiculaire.

La rigidité se définit communément comme la résistance à la déformation, elle est inversement proportionnelle à la compliance (2). La rigidité vasculaire peut être décrite en rigidité « passive » ou « structurelle » liée à sa composition protéique en élastine et collagène principalement, et en rigidité « active » ou « fonctionnelle » essentiellement liée au tonus des cellules musculaires lisses et à la fonction endothéliale (3).

b) Fonction des artères

Le rôle des artères de la circulation systémique est d'acheminer le sang éjecté du ventricule gauche et de le distribuer aux organes périphériques. Le réseau artériel systémique commence par les artères de gros calibre qui se divisent en artères de plus petit calibre jusqu'à donner des artérioles puis des capillaires à l'intérieur même des organes ou des muscles squelettiques. En conditions physiologiques, les artères peuvent se déformer de manière passive sous une pression transmurale, ou de manière active par stimulation nerveuse ou chimique sous des contraintes mécaniques extérieures.

En allant du cœur vers la périphérie, la structure des artères change entraînant des modifications de leurs propriétés viscoélastiques. L'architecture et l'organisation en 3 dimensions de la matrice extracellulaire jouent également un rôle important dans l'élasticité artérielle (4). Les grosses artères proximales doivent être compliantes et élastiques, elles vont avoir une fonction d'amortissement du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche. Alors qu'une partie du sang est immédiatement transmise en aval, l'autre partie sera stockée pour être redistribuée en diastole : on parle de fonction « réservoir ». Une fois le sang transmis en aval, ce sont les artères musculaires, des artères moins élastiques et plus rigides qui vont prendre le relais et assurer une fonction de conductance. La pulsatilité est transmise des grosses artères proximales aux artères périphériques plus petites qui joueront le rôle de contrôle des débits sanguins locaux. Il existe ainsi un « cross talk » permanent entre petites et grosses artères (5) permettant d'aboutir à un débit continu au niveau des organes et d'éviter une perfusion traumatique. Otto Franck a été l'un des premiers à proposer un modèle théorique de ce type de circulation en 1899, le « modèle de Windkessel » (littéralement : chambre à air en allemand) (figure 2).

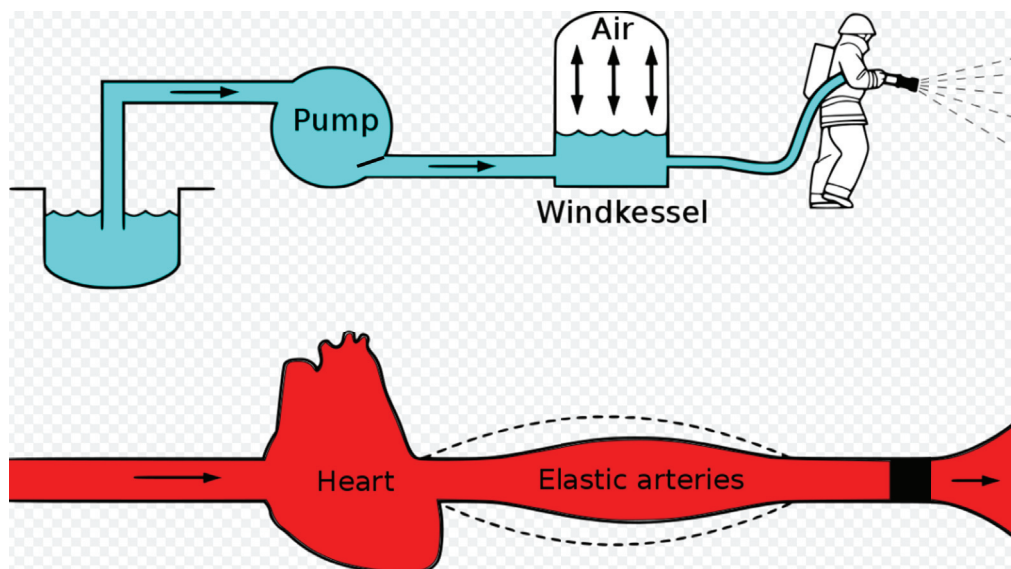


Figure 2 : **Modèle de Windkessel**

Ce modèle explique le moyen de passer d'un débit pulsé à un débit continu. Il est constitué par une chambre d'accumulation élastique (chambre à air jouant le rôle de l'aorte) placée dans un conduit rigide comportant un clapet en amont (jouant le rôle de valve cardiaque) et d'une résistance hydraulique en aval (représentant les résistances vasculaires systémiques). Ainsi la systole et la diastole peuvent être simulées en fonction du pompage ou non de l'eau dans la chambre à air. L'eau pompée dans la chambre comprime l'air (en systole) puis elle est éjectée vers l'extérieur quand l'air est décomprimé (en diastole) se distribuant dans la résistance hydraulique.

Ainsi, la compressibilité de l'air dans les poches simule l'élasticité des grosses artères lorsque le sang est propulsé du ventricule gauche. Ce modèle a cependant des limites: il n'explique pas le phénomène d'amplification de pression et ne tient pas compte de la propagation de l'onde de pouls (6). En effet, l'éjection ventriculaire gauche va générer une onde de pression ou onde de pouls qui va se propager le long des artères à une vitesse qui est corrélée aux propriétés de

conduction de la paroi. L'onde de pouls a deux composantes : une onde incidente et une onde réfléchie. La vitesse de l'onde de pouls (VOP) est beaucoup plus rapide que la vitesse du flux sanguin. Au niveau de l'aorte la VOP est de l'ordre de 5 à 15 m/s alors que la vitesse du flux sanguin est de l'ordre de 20 à 30 centimètres par seconde dans les artères de gros calibre. La forme et l'amplitude de cette onde de pression vont également subir des modifications en fonction des propriétés de conduction de la paroi vasculaire traversée et de la présence de zone de réflexion. Ces dernières sont multiples et essentiellement représentées par les bifurcations, les zones de changement de calibre ou d'élasticité et les sphincters pré-capillaires. L'onde réfléchie revient plus ou moins tôt en fonction de la distance des sites de réflexion et de la vitesse de l'onde de pouls, elle vient se rajouter à l'onde incidente pour former l'onde de pression (figure3).

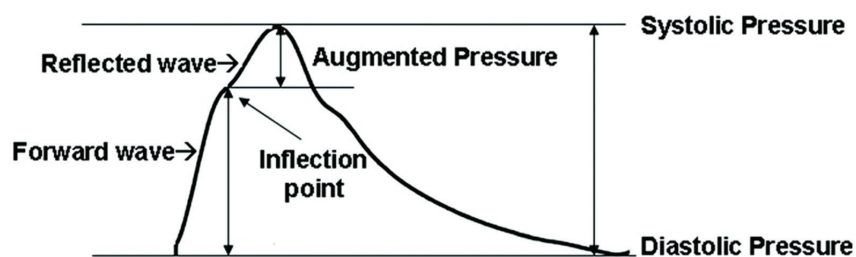


Figure3 : Onde de pression

La forme de l'onde de pression résulte de la fusion de l'onde incidente (forward wave) et de l'onde réfléchie (reflected wave).

Les ondes de réflexion expliquent le phénomène d'amplification de pression (élargissement de la pression pulsée) le long de l'arbre artériel et les changements de morphologie au cours de l'âge (figure 4).

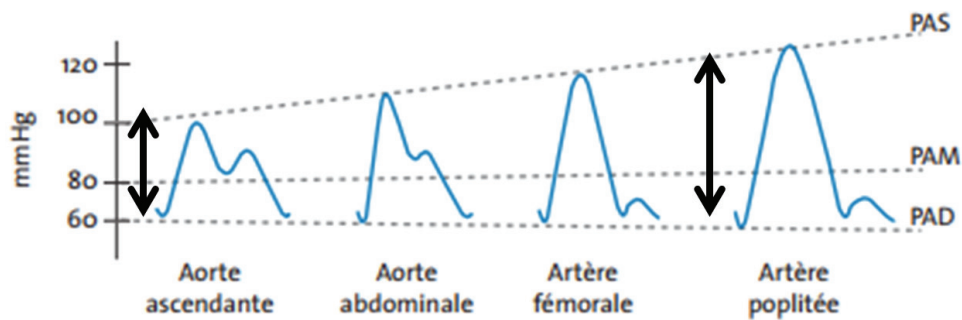


Figure 4 : Phénomène d'amplification de l'onde de pression

En allant vers la périphérie l'onde de pression s'amplifie en raison de la sommation des ondes réfléchies à l'onde incident, ainsi la pression pulsée (flèches verticales) s'élargie.

Chez le sujet jeune, l'aorte est bien distensible, la vitesse de l'onde est alors lente et l'onde de réflexion survient tardivement en diastole. L'onde de pouls centrale du sujet jeune est caractérisée par un pic systolique précoce, une amplitude basse associée à une décroissance plus faible en diastole. Au contraire, chez un sujet âgé, l'aorte est rigide. L'onde de pression est rapide et l'onde réfléchie arrive plus précocement au cours de la systole. L'amplitude du pic systolique est plus importante, le pic est plus tardif et la décroissance diastolique est plus marquée car il n'y a plus l'influence des ondes réfléchies après la fermeture des sigmoïdes, ce qui entraîne un élargissement de la PP tel que montré sur la figure 5.

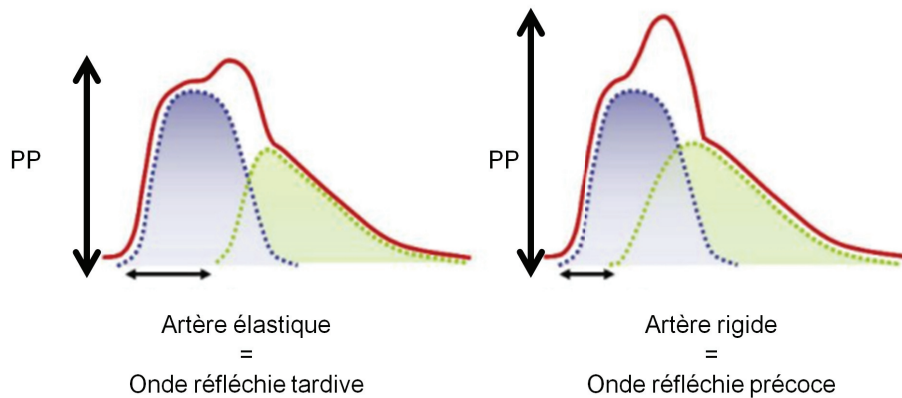


Figure 5 : Onde de pouls du sujet jeune (artère élastique) et du sujet âgé (artère rigide)

Les vaisseaux sont essentiellement exposés à 2 forces mécaniques, la force d'étirement ou contrainte d'étirement (ou tension) liée à la pression endoluminale appliquée à la paroi artérielle et la force de cisaillement (ou shear stress) générée par les mouvements du sang et appliquée parallèlement à l'endothélium.

La tension exercée sur la paroi artérielle suit la loi de Laplace

$$T = \frac{P \times r}{h}$$

où T est la Tension en $N.m^{-2}$, P la pression artérielle (mmHg), r le rayon du vaisseau (m) et h l'épaisseur de la paroi (m).

La force d'étirement augmente donc si P ou r augmente, ou bien si la paroi s'amincit. Cette loi explique par exemple qu'un anévrisme de l'aorte abdominale peut rompre malgré une pression artérielle normale.

Le shear stress est la force tangentielle à la paroi vasculaire résultant de l'écoulement sanguin au contact de l'endothélium, il peut s'exprimer par :

$$\text{Shear Stress} = \frac{\mu \times dv}{ds}$$

où μ est la viscosité sanguine et dv/ds le gradient de vitesse.

c) *Structure des artères*

(1) Histologie des artères

L'organisation histologique des artères est complexe et composée de 3 couches, l'intima, la media et l'adventice (Figure 6) (7).

La couche la plus interne, l'intima, est composée d'une monocouche de cellules endothéliales formant l'endothélium pavimenteux simple en contact avec le sang puis d'une fine couche de tissu conjonctif et de la limitante élastique interne faisant la séparation avec la media.

La media est constituée de cellules musculaires lisses disposées de façon circulaire et de la matrice extracellulaire. Cette dernière est un réseau structuré et complexe de protéines et macromolécules, essentiellement collagène, élastine, protéoglycane et glycoprotéines de structure. La media confère aux artères leurs propriétés mécaniques *ie* élasticité, rigidité, compliance, contractilité (cf ci-dessus).

La couche la plus externe, l'adventice se compose d'un réseau d'élastine et collagène, associé à des éléments lymphatiques et nerveux.

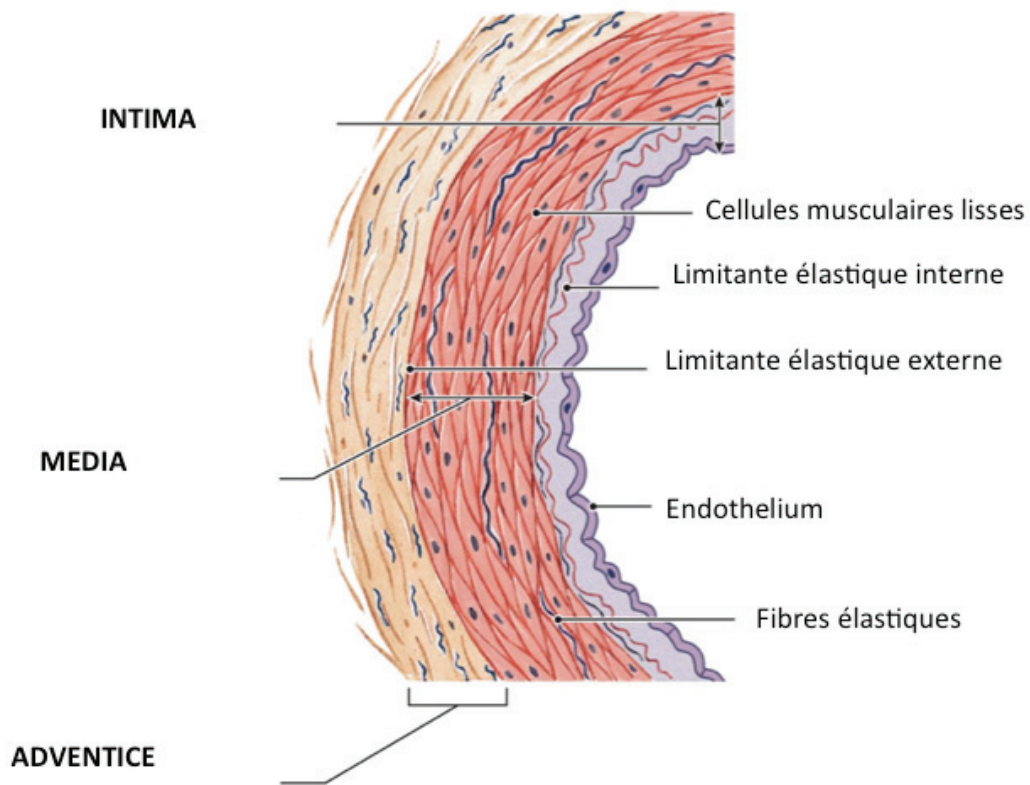


Figure 6 : Organisation histologique des artères en 3 couches

(2) Types d'artères

Les grosses artères proximales, l'aorte et ses ramifications ont une média très riche en fibres élastiques.

Les artères musculaires qui leur font suite contiennent plus de cellules musculaires lisses et moins de fibres élastiques : elles sont contractiles.

Les artérioles sont les plus petites artères musculaires (diamètre inférieur à 0,3 mm) et se ramifient en capillaires ; bien qu'elles aient les 3 tuniques, leur média ne contient que quelques cellules musculaires lisses et quelques fibres élastiques.

(3) Fonction endothéliale

L'endothélium vasculaire est considéré comme un organe à part entière. Le taux de réplication des cellules endothéliales est plus important au niveau des régions de l'arbre vasculaire où le flux sanguin est le plus turbulent (8). La durée de vie moyenne des cellules endothéliales varie de 1 et 3 ans mais elle peut se limiter à quelques mois suite à une agression mécanique. Son contact direct avec la circulation sanguine lui permet d'être impliqué dans des activités de signalisation et de régulations diverses via l'interaction avec des cellules et des médiateurs cellulaires circulants. La fonction endothéliale est essentielle en rhéologie sanguine ; elle permet de jouer sur la vasomotricité via des agents vasoactifs, les facteurs contractants dérivés de l'endothélium (Endothelium-Derived Contracting Factors) et les facteurs relaxants dérivés de l'endothélium (Endothelium-Derived Relaxing Factors). En conditions physiologiques, la vasodilatation est privilégiée via la production de monoxyde d'azote (nitric oxide, NO). Le NO est le principal facteur relaxant dérivé de l'endothélium(9), ce gaz soluble est un messenger radicalaire, synthétisé par les cellules endothéliales, les macrophages et certains neurones. Il a une demi vie très courte et diffuse jusqu'au niveau des cellules musculaires lisses pour activer la guanylate cyclase et augmenter ainsi les niveaux de guanosine monophosphate cyclique. Ceci provoque finalement une relaxation du muscle lisse vasculaire. Le NO est formé par les NO synthases (10,11). En plus de réguler le tonus vasomoteur, l'endothélium a une action anti thrombotique, anti-inflammatoire et antiproliférative des cellules musculaires lisses vasculaires. Ainsi, les cellules endothéliales libèrent des substances inhibant l'activation, l'adhésion et l'agrégation plaquettaire telles que l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le sulfate d'héparane, la thrombomoduline et l'activateur tissulaire du plasminogène (10,12-14).

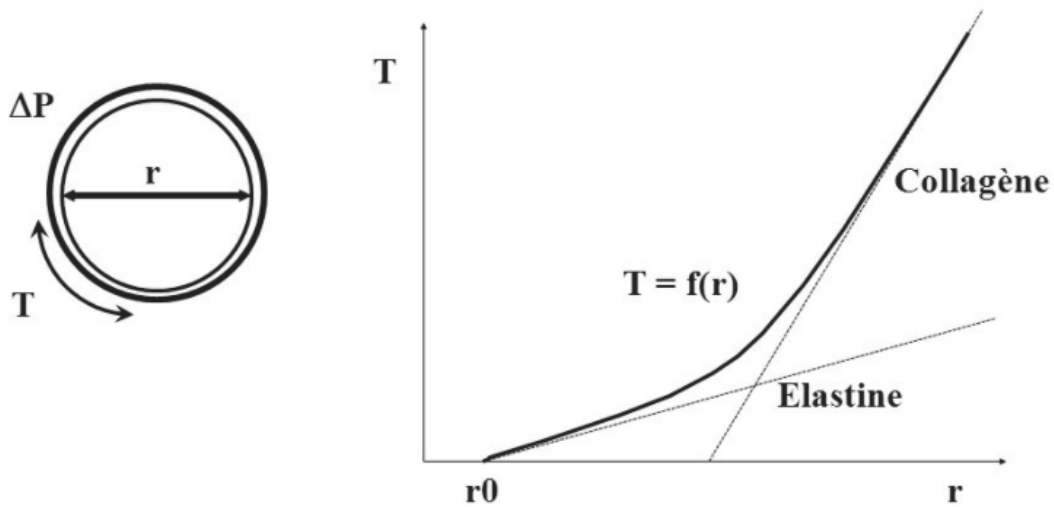
L'endothélium est par ailleurs un médiateur important de la réponse inflammatoire. Cependant, dans des conditions physiologiques, les cellules endothéliales saines possèdent des propriétés antiadhésives des globules blancs. Ces effets des cellules endothéliales semblent principalement liés au NO.

Enfin l'endothélium a une action antiproliférative des cellules musculaires lisses via l'effet de molécules telles que le sulfate d'héparane, le Transforming Growth Factor (TGF β) ainsi que le NO capables d'inhiber la mitose des cellules musculaires lisses (15).

La fonction endothéliale est très dépendante de l'écoulement du sang et de l'hémodynamique vasculaire. L'environnement hémodynamique vasculaire est essentiellement constitué de la contrainte de cisaillement ou shear stress et de la contrainte d'étirement ou tensil stress (2).

d) Relation structure-fonction des artères

Dans les vaisseaux, la relation pression volume se doit d'être non linéaire afin de permettre à la paroi artérielle de se déformer sans risque de rupture, cette relation est curvilinéaire (7). Cette relation est différente en fonction du type d'artère et dépend de la composition de sa media. A chaque cycle cardiaque la distension est maximum en systole et le retour progressif au volume basal diastolique est essentiellement dû aux fibres d'élastine (16). L'élastine peut être étirée jusqu'à 300% de sa longueur de repos sans rupture (17). A pression de distension basse, les fibres d'élastine sont mises en jeu et permettent de grandes variations de diamètre pour de petites variations de pression : plus les pressions de distension augmentent, plus les fibres de collagène vont être recrutées avec pour corollaire une faible variation de diamètre pour une grande variation de pression (figure 7) (18).



[1]Figure 7 : Relation tension déformation de l'élastine et du collagène

Fibres d'élastine : Grandes variations de diamètre pour de petites variations de pression de distension (T)

Fibres de collagène : Recrutées à partir d'un certain niveau de distension avec une faible variation de diamètre pour une grande variation de pression

Dans les artères musculaires et artérioles, la media est riche en cellules musculaires lisses ce qui leur permet de jouer un rôle plus actif dans la vasomotricité.

Dans la circulation systémique, les artères proximales telles que l'aorte et les troncs supra-aortiques contiennent une proportion plus importante de fibres élastiques permettant une plus grande compliance et élasticité nécessaires aux fonctions d'amortissement, de réservoir et de redistribution (Figure 8). La partie distale joue quant à elle plus une fonction de conduction et a moins besoin d'être compliant et élastique (19).

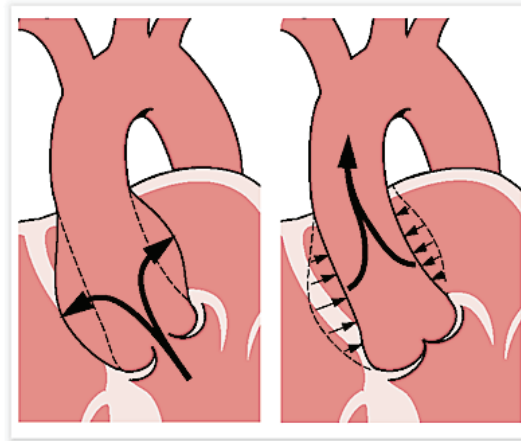


Figure 8 : Artères élastiques et compliantes (aorte)

Fonction d'amortissement, de réservoir en systole et de redistribution en diastole

Enfin les artères et artérioles distales en plus d'assurer la fonction de conduction jouent le rôle de régulation du débit sanguin dans les capillaires locaux et de protection du lit capillaire. Leur vasomotricité est en grande partie régulée par le système végétatif et le système rénine angiotensine aldostérone (29). Finalement au niveau de la circulation artérielle systémique, il existe un gradient du ratio élastine/collagène de la partie proximale à la partie distale correspondant à un gradient de rigidité. Ce gradient de rigidité vasculaire permet d'amortir la pulsativité transmise en générant une réflexion d'onde au niveau des zones de changement de rigidité (« compliance mismatch »). Ceci permet une transformation du débit cardiaque pulsatile en un débit continu au niveau capillaire et permet ainsi de protéger des barotraumatismes les organes à perfusion torrentielle tels que les reins et le cerveau (20).

Sur un plan cellulaire, les cellules endothéliales et cellules musculaires lisses peuvent répondre à un signal mécanique par un signal biologique via le phénomène de mécano-transduction, elles déterminent ainsi la balance vasoconstriction/vasodilatation (21). La vasoconstriction est favorisée par la contrainte d'étirement (proportionnelle à la pression artérielle) appliquée sur les

cellules musculaires lisses, c'est la vasoconstriction pression dépendante ou tonus myogénique. La vasodilatation est favorisée le shear stress sur les cellules endothéliales, c'est la vasodilatation médiée par le flux. Cette vasomotricité concerne essentiellement les artères musculaires. L'augmentation du cisaillement endothélial (shear stress) par l'augmentation du débit sanguin provoque une augmentation de la production de NO dont la demi-vie est extrêmement courte. La production de NO peut, en quelques secondes, induire une vasodilatation (22). Ces variations de tonus vasomoteur au niveau des artères périphériques vont modifier également leur rigidité et donc modifier les gradients de rigidité.

e) Particularités des artères coronaires

Les artères coronaires sont particulières à plusieurs égards de par leur structure, leur fonction et leur flux sanguin (23,24). Elles perfusent par ailleurs un organe contractile et possèdent un système d'autorégulation, une anatomie, une histologie et une physiologie spécifiques. Elles sont considérées comme des artères élastiques, néanmoins la media des artères coronaires épicaudiques contient moins d'élastine et plus de cellules musculaires lisses que les autres artères élastiques(24). Les segments épicaudiques proximaux sont différents en structure et fonction des segments intra myocardiques distaux. La partie proximale des artères coronaire se doit d'être élastique car, tout comme l'aorte thoracique ascendante, elle doit jouer le rôle de réservoir sanguin lors de l'éjection systolique ventriculaire gauche afin de permettre la perfusion diastolique du myocarde (23). Ce rôle de réservoir est d'autant plus important qu' il existe un flux sanguin coronaire rétrograde systolique lié à la compression de la portion intra-myocardique des artères coronaires et de leurs branches distales (24). Par ailleurs, cette partie proximale a une très grande proximité avec l'aorte, elle est de ce fait directement exposée à la pulsativité aortique,

La partie distale des artères coronaire a quant à elle plus une fonction de conduction. La présence de cellules musculaires permet une vasomotricité importante afin d'adapter le débit local aux besoins en oxygène en distalité. Enfin, le réseau épicaudique auquel nous nous intéressons, contient seulement 10% du volume sanguin coronaire, les 90% restant se trouvant dans la microcirculation coronaire. Les liens physiopathologiques entre circulation épicaudique et microcirculation sont à ce jour mal connus (25).

C. EVALUATION DE LA RIGIDITE VASCULAIRE

Plusieurs techniques actuellement disponibles permettent d'évaluer la rigidité vasculaire. La rigidité mesurée peut être régionale, c'est le cas de la rigidité aortique mesurée par la VOP carotido-fémorale. Elle peut également être locale telles que la rigidité carotidienne, brachiale, fémorale ou aortique segmentaire mesurées par échographie-doppler ou IRM. Chacune de ces méthodes a ses limites d'ordre technique (accessibilité du vaisseau) ou bien d'ordre physiologique (pression artérielle, fréquence cardiaque, taille, morphologie) (6). Les principaux indices de rigidité vasculaire sont décrits ci-dessous.

1. Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale

La mesure de la VOP est basée sur le principe physique que la propagation d'une onde de pression dans un milieu solide est proportionnelle à sa rigidité. Elle permet une mesure indirecte de la rigidité vasculaire d'un segment artériel. La VOP carotido-fémorale est la plus utilisée, elle permet d'apprécier la rigidité vasculaire régionale en étudiant les propriétés de l'aorte thoraco-abdominale. Il s'agit de la méthode de référence pour évaluer la rigidité vasculaire (6). La mesure par tonométrie d'aplanation a été validée et utilisée dans de très nombreuses études

cliniques. C'est une mesure simple, précise, reproductible, non invasive et réalisable au lit du patient (6,26,27).

Principes de mesure de la VOP

La détermination de la VOP revient à mesurer le temps de transit de l'onde de pouls entre 2 sites le long d'un segment artériel. Elle se fait par enregistrement de l'onde de pouls par voie transcutanée à l'aide de capteurs de tonométrie à aplanation haute-fidélité placés au niveau de l'artère carotide interne droite et de l'artère fémorale droite. Les capteurs peuvent être placés alternativement ou bien de façon simultanée au niveau de l'artère carotide et fémorale en fonction de l'appareillage utilisé (Figure 9). Le Complior® enregistre les ondes de pression simultanément aux deux sites. Le Sphygmocor® les enregistre alternativement et calcule le délai (dt) par recalage des pieds d'onde sur l'onde R de l'électrocardiogramme.



Figure 9 : Exemple de mesure à l'aide du Sphygmocor.

Le signal ECG est enregistré en continu. Le tonomètre est appliqué d'abord au niveau du pouls carotidien puis au niveau du pouls fémoral afin d'obtenir alternativement les 2 signaux de pression.

L'électrocardiogramme est enregistré simultanément afin de pouvoir mesurer le délai entre le QRS et chaque pied d'onde de pouls afin d'obtenir le temps de transit dt tel qu'indiqué sur la

figure 10. Ce temps de transit représente le délai entre les pieds de l'onde de pouls, la distance dL séparant les 2 capteurs estime la longueur de l'aorte thoraco-abdominale obtenue par extrapolation en mesurant la distance entre les 2 capteurs par un « ruban-centimètre de couturière» (27,28). La VOP est obtenue en divisant la distance dL parcourue par l'onde par le temps dt mis pour la parcourir.

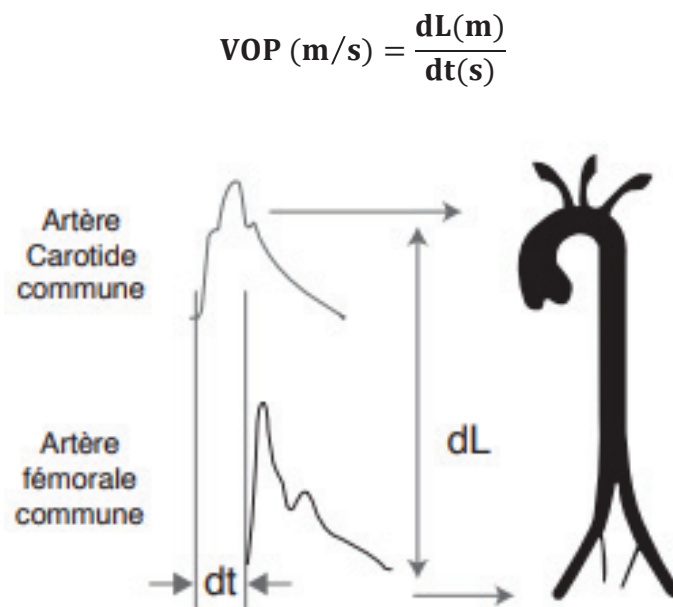


Figure10 : Principe de mesure de la vitesse de l'onde de pouls

Enregistrement du signal de pression au niveau carotidien et fémoral et mesure du temps dt mis pour parcourir la distance estimée entre l'artère carotide et l'artère fémorale dL .

Un coefficient de correction de 0,8 est habituellement appliqué à la distance car au moment où l'onde de pression atteint l'artère carotide commune, elle a déjà atteint l'aorte thoracique ; ainsi, la distance carotido-fémorale directe surestime la distance effectivement parcourue. La valeur $0,8 \times D$ est très proche de la distance réelle mesurée en IRM (19,29). En effet, la VOP aortique a

pu être mesurée par IRM de façon précise, d'ailleurs des différences de rigidité ont pu être mises en évidence entre les différentes parties de l'aorte (19,29). Actuellement cette méthodologie est limitée par l'accessibilité de l'IRM.

Selon l'équation de Bramwell et Hill la VOP carotido-fémorale est inversement proportionnelle à la distensibilité artérielle et directement proportionnelle à la racine carrée du module élastique de Young de la paroi.

$$\mathbf{VOP(m/s)} = \frac{\sqrt{\mathbf{1/\rho}}}{\mathbf{Distensibilité}}$$

où ρ est la viscosité sanguine. Cette relation avec la distensibilité a été confirmée par une étude en IRM (30).

Il existe des abaques représentant les valeurs de références ajustées à l'âge et à la pression artérielle (31). La mesure de la VOP comporte cependant des limites. Elle est dépendante des conditions hémodynamiques ; en particulier la rigidité artérielle augmente avec le niveau de pression. Ainsi plus l'artère est distendue moins elle pourra se distendre davantage et inversement. La fréquence cardiaque peut également modifier la valeur de ce paramètre chez un même individu tel que montré par Lantelme et al (Figure 11) (32). Par ailleurs elle peut être prise en défaut chez les patients en arythmie. De plus, la mesure de la distance carotido-fémorale est approximative et peut être difficile chez les patients obèses. La présence d'une sténose carotidienne, iliaque ou fémorale, ou d'anévrisme de l'aorte peut également modifier l'onde de pouls. Enfin, la partie ascendante de l'aorte, la plus élastique, n'est pas prise en compte lors de la mesure.

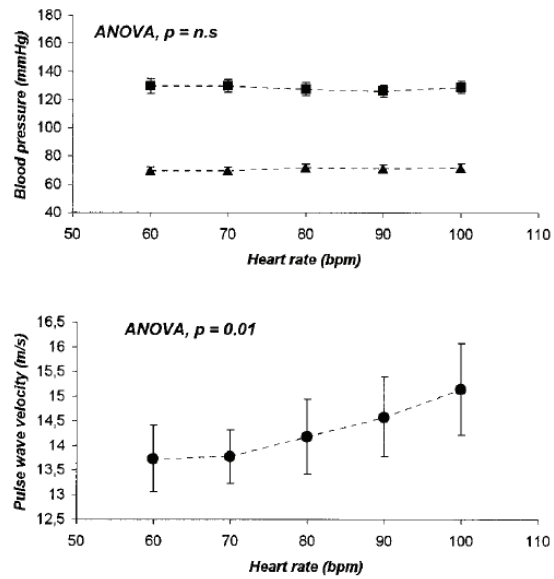


Figure 11 : Variation de la vitesse de l'onde de pouls en fonction de la fréquence cardiaque à pression artérielle constante. (32)

Augmentation de la VOP corrélée à l'augmentation de la fréquence cardiaque

2. Variation systolo-diastolique des dimensions artérielles, distensibilité et compliance

Il s'agit ici d'une mesure directe de rigidité vasculaire locale basée sur l'étude de la variation des diamètres, surfaces ou volumes vasculaires en fonction du changement de pression artérielle lors du cycle cardiaque par plusieurs techniques d'imagerie (figure 12) (6,33,34).

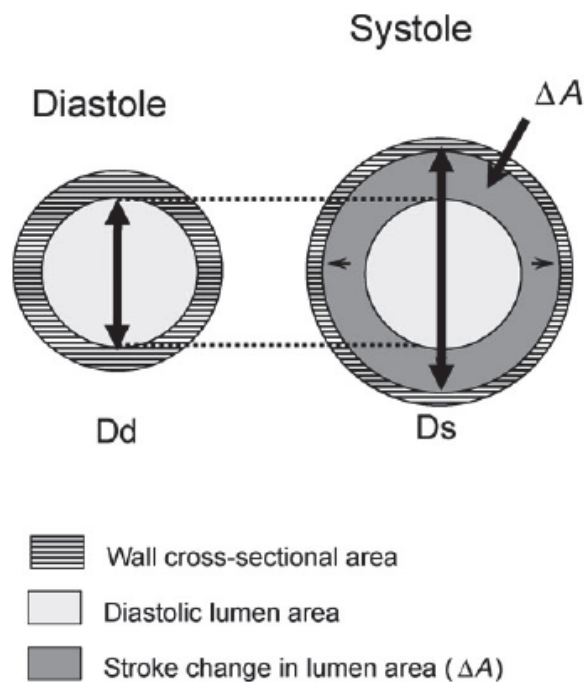


Figure 12 : Evaluation de la variation systolo-diastolique du diamètre ou de la surface de la lumière artérielle (29)

Les diamètres de la lumière artérielle sont mesurés en diastole et en systole. Cela permet de calculer la variation systolo-diastolique des dimensions de la lumière artérielle et de calculer la compliance et la distensibilité à condition d'avoir la pression pulsée locale (Cf formules ci-dessous)

Cette mesure se développe de plus en plus en IRM, mais la majorité des études physiopathologiques et pharmacologiques réalisées à ce jour ont utilisé l'imagerie ultrasonore.

Récemment Redheuil et al ont montré qu'une baisse de la distensibilité en IRM était corrélée à l'augmentation de la VOP carotido-fémorale (30). Bien que l'échographie doppler soit facilement accessible et bien corrélée avec la tonométrie d'aplanation ($r=0.83$) son utilisation est restreinte par une visualisation incomplète de l'arche aortique. Une mesure au niveau de l'aorte ascendante est tout de même possible (figure 13). L'échographie transoesophagienne est intéressante mais moins accessible.

La compliance et la distensibilité peuvent être mesurées sur des artères facilement accessibles, essentiellement superficielles, carotide, brachiale, fémorale à l'aide de techniques basées sur les ultrasons, l'échotracking (6). Une mesure de pression artérielle locale simultanée est impérative pour la détermination exacte de ces paramètres sans être faussé par le phénomène d'amplification (6).

La compliance est définie comme *la variation de diamètre absolue ΔD* (ou de surface ou de volume) sur la variation de pression ΔP .

$$\text{Compliance}(\text{m}^2\text{kPa}^{-1}) = \frac{\Delta D}{\Delta P}$$

La distensibilité est définie comme *la variation de diamètre relative $\Delta D/D$* (ou de surface ou de volume) sur la variation de pression ΔP .

$$\text{Distensibilité} (\text{kPa}^{-1}) = \frac{\Delta D/D}{\Delta P}$$

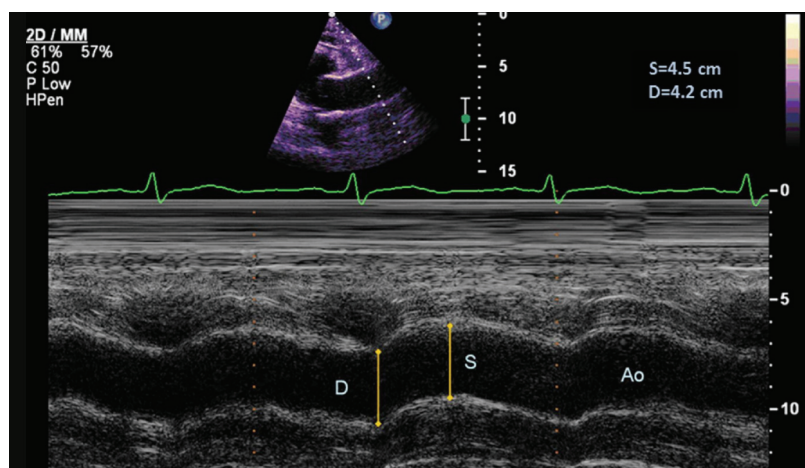


Figure 13 : Mesures échographiques au niveau de l'aorte ascendante en diastole (D) et en systole (S) pendant une échographie cardiaque trans-thoracique.

3. Analyse du contour de l'onde de pouls

a) Indice d'augmentation (AIx)

Si les artères sont rigides, l'onde de pouls réfléchie se propage plus rapidement ; elle arrive plus précocement au niveau central et se surajoute à l'onde de pression antérograde, majorant ainsi la pression systolique. Ce phénomène peut être quantifié en calculant l'indice d'augmentation (AIx), il s'agit du rapport entre la pression d'augmentation ou pression augmentée (définie par la différence entre le pic et le premier épaulement) et la pression pulsée, il est sans dimension (Figure 14) (6).

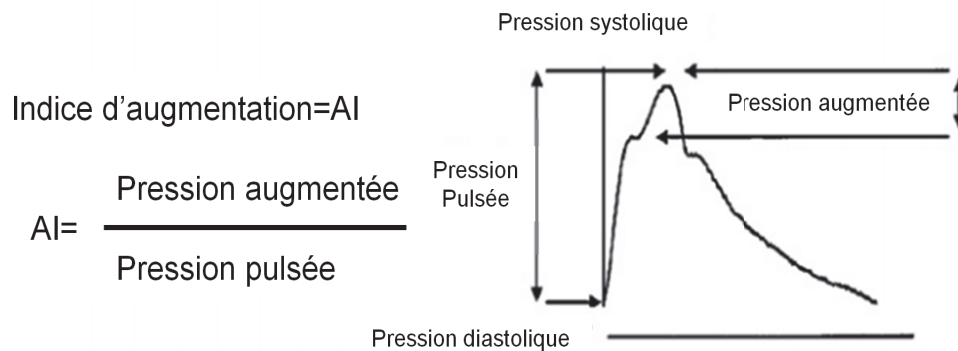


Figure 14: Détermination de l'indice d'augmentation. Adapté à partir de (6)

Il est obtenu par tonométrie d'aplanation et basé sur l'analyse de l'onde réfléchie. Il traduit la proportion des ondes réfléchies systoliques au sein de l'onde de pouls. Ainsi, plus l'indice est élevé, plus l'artère est rigide. Cet indice est dépendant de la VOP, mais également des sites de réflexion de l'onde de pression, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'âge (29). Longtemps considéré comme indice de rigidité vasculaire, il est aujourd'hui accepté que ce paramètre est trop dépendant de la fréquence cardiaque ou de la taille du patient (35,36).

b) Pression pulsée

La Pression pulsée est un paramètre simple et très facilement disponible en mesurant la pression artérielle (37).

$$\text{Pression pulsée(mmHg)} = \text{PAS(mmHg)} - \text{PAD(mmHg)}$$

Idéalement c'est la pression centrale qu'il faudrait utiliser. En effet une mesure de la pression artérielle au niveau brachial peut surestimer la pression pulsée en raison du phénomène d'amplification surtout chez les sujets jeunes comme détaillé précédemment (figure 4). La pression pulsée peut être considérée comme un marqueur indirect de rigidité vasculaire ; elle peut néanmoins être prise en défaut chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche (38).

4. Mesure du volume de calcifications vasculaires

La survenue de calcifications vasculaires est un processus contribuant à la modification de la rigidité vasculaire. La mesure du volume de calcifications vasculaires est autre un moyen d'apprécier la rigidité vasculaire qui est indépendant des conditions hémodynamiques. Ce volume est inversement corrélé à la compliance aortique dans la population générale de l'étude MESA (39) et chez le sujet sain (40-43). Les calcifications sont corrélées à la mesure de VOP carotido-fémorale chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (44-47) ou traités médicalement (47) et chez les hypertendus (41,48).

La résolution spatiale des différentes techniques d'imagerie actuellement disponibles ne permet pas de différencier le contingent médial (préférentiellement lié à la rigidité) du contingent intimal (en rapport avec l'athérome), elles sont donc regroupées sous le terme de calcifications vasculaires. Elles peuvent être appréciées de façon semi quantitative par radiographie standard, ou bien de façon quantitative par scanner.

D. RIGIDITE VASCULAIRE/VIEILLISSEMENT VASCULAIRE

Le vieillissement vasculaire correspond à des modifications structurelles qualitatives, quantitatives et architecturales des vaisseaux entraînant leur rigidification. Cette rigidification va également être fonctionnelle via la dysfonction endothéliale. Elle va altérer la fonction des artères et avoir un impact clinique en contribuant au développement des pathologies cardio-vasculaires, première cause de mortalité dans le monde (49). Ces modifications sont plus ou moins marquées en fonction des individus et de leurs facteurs de risques (figure 15) (50-52). Lorsqu'elles arrivent à un âge plus jeune, on parle de vieillissement vasculaire prématuré. L'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population laissent présager dans les décennies à venir un accroissement du volume des pathologies cardio-vasculaires accompagnant le vieillissement vasculaire (53).

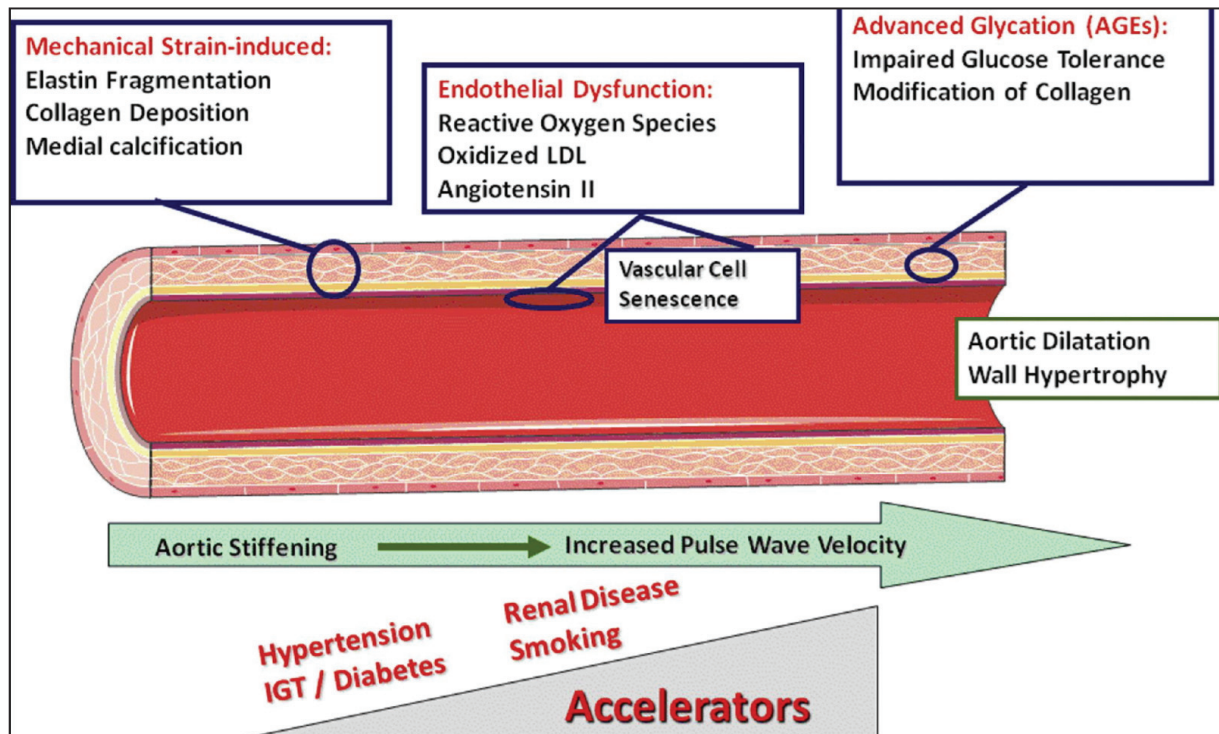


Figure 15 : Facteurs contribuant à la rigidité vasculaire. (52)

1. Déterminants du vieillissement vasculaire et de la rigidité vasculaire

La rigidité vasculaire peut être décomposée en rigidité vasculaire structurelle en lien direct avec les constituants de la matrice extracellulaire et leur architecture et en rigidité vasculaire fonctionnelle en lien avec la fonction endothéliale et la signalisation du NO.

a) Modifications structurelles

Le vieillissement vasculaire affecte essentiellement les grosses artères proximales. Sur le plan anatomique on assiste à un élargissement de la lumière artérielle accompagné d'un épaissement de la paroi (54). L'épaississement de la paroi pourrait avoir pour but de limiter le stress pariétal selon la loi de Laplace (55,56). Cet épaissement intéresse les 3 couches de la

paroi (figure 16) mais c'est au niveau de la media que les modifications structurales auront le plus de conséquences.

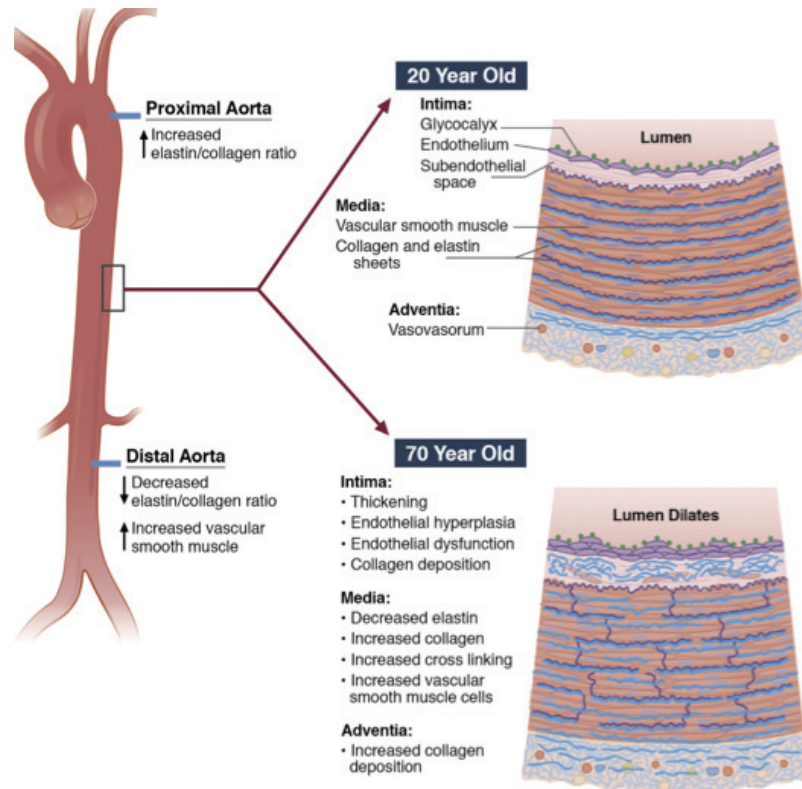


Figure 16 : Modifications histologiques du vieillissement vasculaire.

(1) Modifications histologiques de la media

On rappelle que le ratio Elastine/collagène constitue la charpente de la media et représente l'acteur majeur de la balance élasticité/rigidité. Avec l'âge, les fibres d'élastines ont tendance à se raréfier au dépend du collagène résultant en une augmentation du ratio élastine/collagène. Le collagène étant 100 à 1000 fois plus rigide que l'élastine, la paroi vasculaire se rigidifie (57,58). Par ailleurs, les fibres d'élastine ont tendance à se fragmenter (59) et les causes potentielles de fragmentation sont doubles, mécanique par fracture de fatigue et enzymatique via l'activité d'enzymes élastolytiques ou métallo-protéase (57-59). Ces dernières telle que la matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9) sont favorisées par l'inflammation (60). Il a été montré qu'une

augmentation de la concentration en MMP-2 et MMP-9 était corrélée de façon indépendante à la rigidité vasculaire (61). Par ailleurs, élastine et collagène ne représentent pas seulement une structure mécanique. Ces protéines de la matrice extracellulaire interagissent avec les cellules locales via des récepteurs de surface comme les intégrines par exemple. L'élastine a ainsi un rôle anti prolifération et anti-migration des cellules musculaires lisses (62-64), le collagène joue quant à lui un rôle opposé ; ces éléments auront également une importance particulière pour le développement de l'athérosclérose qui sera abordé plus tard dans le manuscrit.

(2) Glycation non enzymatique des protéines

La présence de glucose favorise la survenue de réactions non enzymatiques avec les protéines, ce phénomène est appelé glycation. Une des protéines les plus particulièrement étudiée est l'hémoglobine, sa glycation donne l'hémoglobine glyquée (HbA1C), reflet de la glycémie des trois dernier mois. La vitesse de glycation des protéines est dépendante de la concentration de glucose, elle est donc prépondérante chez le patient diabétique. Cette réaction entraîne via la production de bases de Schiff puis de produits d'Amadori la formation des produits de glycation avancés appelés AGE pour « advanced glycation endproducts » (65,66). Au niveau de la paroi artérielle ces AGE qui se fixent sur les récepteurs RAGE, induisent des ponts irréversibles ou « Crosslinks » entre les protéines telles que l'élastine et le collagène augmentant ainsi la rigidité pariétale (67,68). Par ailleurs il existe un lien entre accumulation de ces AGEs, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale, deux conditions propices aux pathologies cardio-vasculaires. Ces « crosslinks » représentent des cibles thérapeutiques potentielles via l'action des crosslinks breakers ou AGE-breakers (69). Enfin, le métabolisme du glucose pourra être impliqué via

d'autres voies dans la rigidification vasculaire via l'insulino-résistance, l'inflammation et la dysfonction endothéliale (70-72).

(3) Calcifications vasculaires

Le dépôt de calcifications contribue au phénomène de rigidification artérielle et est associé à une augmentation de la VOP (73). La calcification des vaisseaux est un processus actif initié et régulé par différentes voies de signalisation moléculaires (74). Ces dernières induisent la différenciation de cellules musculaires lisses en ostéoblastes conduisant ainsi à une ostéogénèse ectopique au niveau vasculaire (75,76). Sur le plan cellulaire, les cellules musculaires lisses exposées au stress oxydatif et/ou à un niveau de phosphate élevé développent un phénotype « osteoblast-like » et expriment des marqueurs ostéogéniques (77). La différenciation des macrophages en cellules « osteoblast-like » ainsi que les péricytes, cellules progénitrices présentes au niveau des capillaires, jouent un rôle dans la survenue de calcifications vasculaires (78). Le rôle des péricytes dans l'angiogenèse et la régénération des tissus telle que l'ossification après lésion osseuse est bien connu en synthétisant des protéoglycanes, du collagène et de l'ostéocalcine (78).

On distingue deux types de calcifications vasculaires, selon leur localisation histologique : les calcifications de l'intima, fréquemment associées à la maladie athéromateuse et les calcifications de la média, préférentiellement retrouvées chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal chronique et le patient diabétique (79,80). Ces dernières sont responsables de la classique *mediacalcosis* également appelée « sclérose de Monckeberg » et qui désigne la pathologie calcifiante diffuse des artères périphériques. Qu'elles soient intimes ou médiales, les calcifications s'accumulent de manière sélective au niveau des régions riches en fibres élastiques (81) dans la mesure où l'élastine possède une grande affinité pour le calcium (82). Dans l'aorte thoracique, les études

anatomopathologiques montrent que la quantité de calcium est plus importante dans la média que dans l'intima (figure 17) (83-85). Enfin, des études animales menées chez le rat, ont montré le lien existant entre les calcifications de la média induites pharmacologiquement et l'augmentation de la rigidité artérielle (86,87).

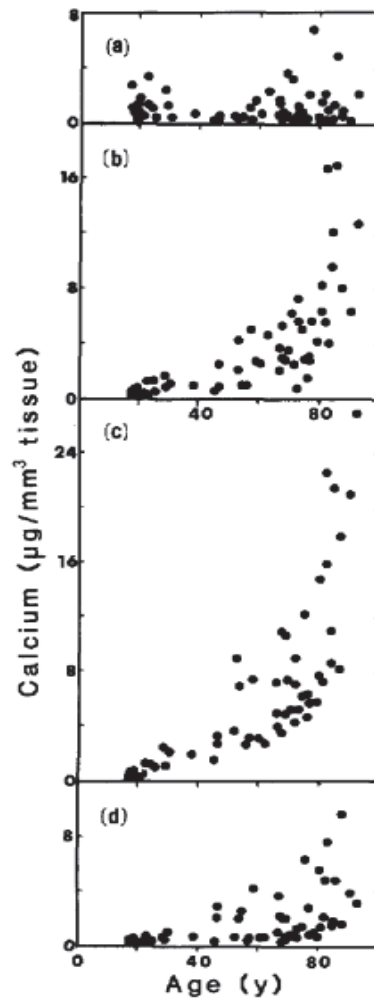


Figure 17 : Quantité et localisation histologique des calcifications vasculaires en fonction de l'âge. (85).

Avec l'âge la quantité de calcifications augmente de manière plus importante dans la partie moyenne de la média (c) que dans l'intima (a). La partie (b) correspond à la partie interne de la media et (d) la partie externe de la media.

b) Modifications fonctionnelles (Dysfonction endothéliale)

En complément des modifications structurelles développées ci-dessus, la dysfonction endothéliale constitue l'essentiel des modifications fonctionnelles de la rigidité vasculaire. Elle peut accompagner voire précéder l'altération structurelle (88). Le vieillissement vasculaire est accompagné d'une diminution de l'activité NO synthétase, enzyme jouant un rôle clé dans l'homéostasie du NO (89). La désendothélialisation expérimentale sur des modèles animaux (90) et le blocage de la synthèse du NO entraîne une augmentation de la rigidité vasculaire locale (91). Les facteurs de risque cardio-vasculaires âge, hypertension artérielle, obésité, dyslipidémie et diabète sont associés à la dysfonction endothéliale et également à la rigidité vasculaire (92-98). La fonction endothéliale est corrélée à la rigidité vasculaire mesurée par VOP ainsi qu'à la pression pulsée et à l'index d'augmentation chez des sujets sains (99). En plus de l'altération de la vasodilatation endothélium-dépendante (100) par altération de la signalisation du NO (101), les voies vasoconstrictrices telles que celle de l'endothéline vont être favorisées. L'endothéline est un puissant agent vasoconstricteur qui active des récepteurs spécifiques sur les cellules musculaires lisses vasculaires (102) et possède des propriétés pro-inflammatoires (103). D'autres substances telles que thromboxane A2 et la prostaglandine H2 peuvent aussi jouer un rôle en induisant une vasoconstriction via la stimulation des cellules musculaires lisses vasculaires (104). Aussi, la dysfonction endothéliale va entraîner un stress oxydatif. Les radicaux libres ainsi produits, tel que l'anion superoxide, peuvent favoriser une vasoconstriction dans certains lits vasculaires (105,106). Par ailleurs, la dysfonction endothéliale va être favorisée par des modifications du shear stress et de l'étirement artériel. Ainsi, dans une étude portant sur les artères carotide porcines, la réduction de l'étirement artériel cyclique diminue l'activité NO

synthase endothéliale entraînant une baisse de la production du NO et sa biodisponibilité résultant en une rigidification fonctionnelle artérielle (107).

c) *Aspects génétiques*

Les évidences soutenant une part génétique au vieillissement vasculaire et à la rigidité vasculaire se sont accumulées ces dernières décennies (108,109). Riley et al montraient en 1986 que les adolescents dont les parents avaient présenté un infarctus du myocarde, avaient des artères plus rigides que ceux n'ayant pas eu d'infarctus (110). Une étude portant sur des jumeaux a également pu déterminer qu'environ 40% de l'indice d'augmentation était déterminé de façon génétique (111). Plusieurs gènes candidats et polymorphismes de gènes pourraient moduler la rigidité vasculaire (109). Le taux d'héritabilité de paramètres tels que la pression pulsée, la VOP sont de 21 à 51% (109). Des liens ont été mis en évidence avec des gènes codants pour des protéines ou des systèmes très impliqués dans la rigidité vasculaire. Ainsi la rigidité vasculaire est corrélée avec des gènes impliqués dans le système rénine angiotensine aldostérone, la différenciation des cellules musculaires lisses, la synthèse des fibres élastiques, des métalloprotéines ou du récepteur à l'endothéline (112,113). Des liens avec des gènes impliqués dans des voies inflammatoires et dans la synthèse du NO ont également été mis en évidence (108,109). En 1997 Kuro-o M publiait dans *Nature* un travail sur le gène Klotho (114). Sur un modèle murin, la mutation du gène Klotho était responsable d'un vieillissement accéléré avec notamment le développement de calcifications vasculaires extensives en parallèle à une ostéoporose importante. Ce gène Klotho serait impliqué dans la régulation systémique de l'homéostasie du phosphate. Un variant de ce gène Klotho serait par ailleurs impliqué dans le développement de la coronaropathie précoce (115). Ceci laisse penser que la rigidité vasculaire pourrait jouer un rôle dans le développement des maladies coronaires.

D'autres variants génétiques pourraient jouer un rôle, tel que le polymorphisme de la matrice metalloprotein-9 (116); les MMP jouent un rôle primordial dans la régulation de la matrice extracellulaire au niveau de la paroi vasculaire. Une activité accrue induirait une dégradation accélérée des fibres élastiques. Plus récemment, Mitchell et al mettaient en évidence un lien entre la VOP et un locus sur le chromosome 14 au niveau d'une portion non codante du gène 3-BCL11B (117). Ce locus identifié est également associé au risque de pathologies cardiovasculaires (117). Cependant, la rigidité vasculaire étant un phénotype multifactoriel la caractérisation d'une voie de signalisation ou de gènes spécifiques semble difficile au même titre que ce qui concerne l'hypertension artérielle (108,109).

2. Rigidité vasculaire et altération des fonctions artérielles

La rigidification artérielle va altérer la fonction des grosses artères proximales qui seront moins élastiques et moins compliantes, cela impactera directement leurs fonctions d'amortissement, de réservoir et de redistribution (Figure 18) (118).

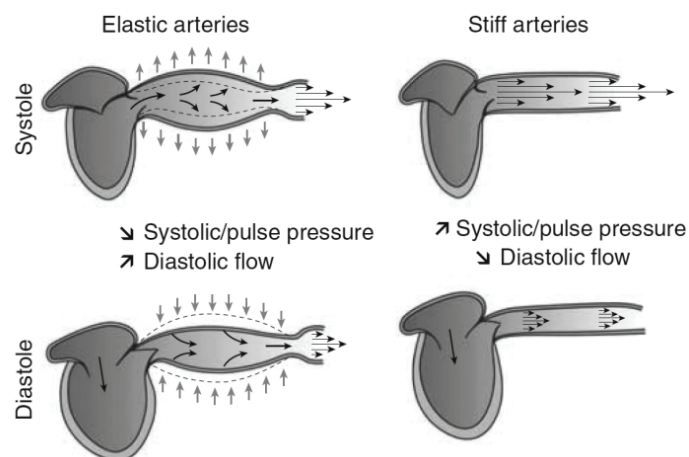


Figure 18: Représentation schématique de l'altération des fonctions liée à la rigidité vasculaire. (118)

La fonction de conduction sera également modifiée : la zone d'impédance mismatch (zone de transition entre artères souples et artères plus rigides, artérioles et artères de résistances) (119) va être plus proximale, ainsi la VOP sera plus rapide et l'onde réfléchie reviendra plus précocement en systole (119). Ceci entraînera une augmentation de la pression artérielle systolique, une diminution de la pression artérielle diastolique et donc un élargissement de la pression pulsée. Cette arrivée de l'onde réfléchie en systole augmente la post charge imposée au ventricule gauche, diminue la perfusion coronaire et augmente le niveau de pression de perfusion des organes périphériques altérant ainsi leur fonction de protection des lits capillaires au niveau des organes (120,121).

3. Rigidité vasculaire et athérosclérose

La rigidité vasculaire est à différentier de l'athérosclérose même si les deux coexistent et ont une influence l'une sur l'autre. L'étude de leurs relations est complexe en raison de mécanismes physiopathologiques et de facteurs de risque cardio-vasculaire communs(70-72).

a) Différences entre rigidité vasculaire et athérosclérose

Sur le plan histologique alors que la rigidité vasculaire affecte la media, l'athérosclérose touche typiquement l'intima. L'athérosclérose se caractérise par l'accumulation de lipides oxydés et cellules inflammatoires, par la migration de cellules musculaires lisses et par la transformation des macrophages en cellules spumeuses (122,123). Déterminer avec certitude si l'athérosclérose entraîne la rigidité vasculaire ou bien si la rigidité vasculaire fait le lit de l'athérosclérose est une problématique complexe et incomplètement résolue. La présence d'athérosclérose n'implique pas forcément une rigidification de la paroi artérielle. L'épaississement de l'épaisseur intima-media, lié essentiellement à la migration de cellules musculaire lisses et à des modifications de la matrice extracellulaire, représente la première modification structurelle liée à l'athérosclérose.

Cette modification a lieu au niveau même du site de développement des futures plaques d'athérome. Zureik *et al* n'ont pas retrouvé d'association entre VOP et d'épaisseur intima-media après ajustement sur l'âge et la pression artérielle (124). Il n'a pas été retrouvé d'association entre distensibilité carotidienne et épaisseur intima-media non plus dans le travail de Juo *et al* (125). Par ailleurs, dans une étude de plus de 10 000 sujets une diminution de la distensibilité artérielle n'était notée qu'au-delà du 90^{ème} percentile d'épaisseur intima-media (126). De la même façon, la rigidité vasculaire n'implique pas forcément la présence d'athérosclérose. Ainsi des travaux ont retrouvé une augmentation de la VOP avec l'âge sur une population avec peu ou pas d'athérosclérose (127). Par ailleurs, Cecelja *et al* ont montré que la rigidité vasculaire estimée par VOP carotido-fémorale était corrélée à la présence de calcifications vasculaires mais pas à la présence d'athérome non calcifié (42).

b) Association épidémiologique entre rigidité vasculaire et athérosclérose

De nombreux travaux cliniques impliquant des milliers de patients, ont au contraire montré une association robuste entre rigidité vasculaire et athérosclérose, ils seront développés dans la partie « implications cliniques » de ce manuscrit (70-72). La VOP carotido-fémorale est fortement corrélée à l'épaisseur intima-media (70), à la présence de plaque aortique et carotidienne media, (70,128) et aux calcifications aortiques et coronariennes (73). Certains auteurs ont d'ailleurs suggéré d'utiliser la rigidité aortique comme marqueur de la diffusion de l'athérome au niveau de l'aorte (129).

c) Mécanismes communs entre rigidité vasculaire et athérosclérose

Les facteurs de risque cardio-vasculaire, les modifications du flux sanguin, la dysfonction endothéliale, l'inflammation, l'insulino-résistance et le stress oxydatif sont impliqués dans la rigidité vasculaire et l'athérosclérose (70-72,130,131). De nombreux travaux viennent étayer l'hypothèse que la rigidité vasculaire partage des bases physiopathologiques communes avec l'athérosclérose. **Parmi les principaux mécanismes communs nous pouvons retenir que :**

- *La dysfonction endothéliale favorise le développement de l'athérosclérose* via une atteinte des fonctions anti-inflammatoire, anti-thrombotique et anti-proliférative (132,133). La barrière endothéliale va jouer un rôle important dans le développement des plaques d'athérome en devenant perméable aux macrophages et aux cellules musculaires lisses qui déposeront de la matrice extracellulaire protéique (132,133).

- *La dysfonction endothéliale favorise le développement de la rigidité artérielle structurelle* en plus d'être l'acteur majeur de la rigidification fonctionnelle comme détaillé précédemment ; Gil-Ortega et al ont observé sur un modèle de souris avec dysfonction endothéliale (*régime hypercalorique entraînant une obésité sans hypertension*), un remodelage artériel avec une hypertrophie de la paroi, une augmentation du nombre cellules musculaires lisses et une altération de la matrice extracellulaire avec diminution du ratio élastine/collagène. Ces modifications étaient positivement corrélées à la présence de radicaux libres de l'oxygène ainsi qu'à la concentration de leptine et d'insuline. Elles étaient en revanche inversement corrélées à la biodisponibilité de NO et à la concentration d'adiponectine (134). L'insulino-résistance et l'hyper insulinémie entraîne par ailleurs l'augmentation de l'activité locale du système rénine angiotensine aldostérone entraînant l'hypertrophie et la fibrose vasculaire (135).

- ***L'inflammation favorise l'athérosclérose.*** L'athérosclérose peut être considérée comme une pathologie inflammatoire en lien avec des facteurs génétiques et environnementaux dont le *primum movens* pourrait être la dysfonction endothéliale (122,123,136). Les liens entre inflammation et facteurs de risque cardio-vasculaire sont maintenant bien déterminés. Ainsi, l'insulino-résistance (137), le diabète (138), l'hypertension (139) impliquent les voies de l'inflammation. D'ailleurs très récemment et pour la première fois, l'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire a été mise en évidence sur la récurrence d'événements cardio-vasculaires chez des patients à haut risque dans l'étude CANTOS (140).

- ***L'inflammation favorise la rigidité vasculaire*** via plusieurs mécanismes pouvant altérer la rigidité structurelle et fonctionnelle (131,141,142). Un argument vient étayer la relation inflammation-rigidité vasculaire. Il réside dans le fait que certaines pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou certaines vascularites sont associées à une augmentation de la rigidité vasculaire et que chez ces patients la VOP et la fonction endothéliale sont améliorées par un traitement anti-inflammatoire (143). Un des mécanismes pourrait être l'augmentation des calcifications vasculaires (144). L'inflammation favorise la dysfonction endothéliale et l'inhibition de la dilatation endothélium dépendante (22,137,145,146). Plusieurs marqueurs d'inflammation (CRP, l'IL6 et le TNF alpha) ont été corrélés à la VOP ou à la pression pulsée (109). Enfin, l'hypothèse d'une inflammation engendrée par la rigidité vasculaire est possible. Une élévation de la pression pulsée peut stimuler l'inflammation en passant par les voies du stress oxydant en stimulant la formation d'espèces réactives de l'oxygène tel le peroxyde hydrogène (147).

- ***Rôle du flux sanguin***

L'environnement hémodynamique local des artères constitue un déterminant majeur du développement des plaques d'athérome (148,149). Ainsi bien que tout l'arbre artériel soit exposé aux facteurs de risque cardio-vasculaire, les plaques d'athérome ont tendance à se développer à proximité des bifurcations et au niveau interne des courbures vasculaires (148,149). A ces endroits le flux laminaire est perturbé, il devient turbulent et responsable d'un shear stress lent et oscillatoire (figure19) (148,149).

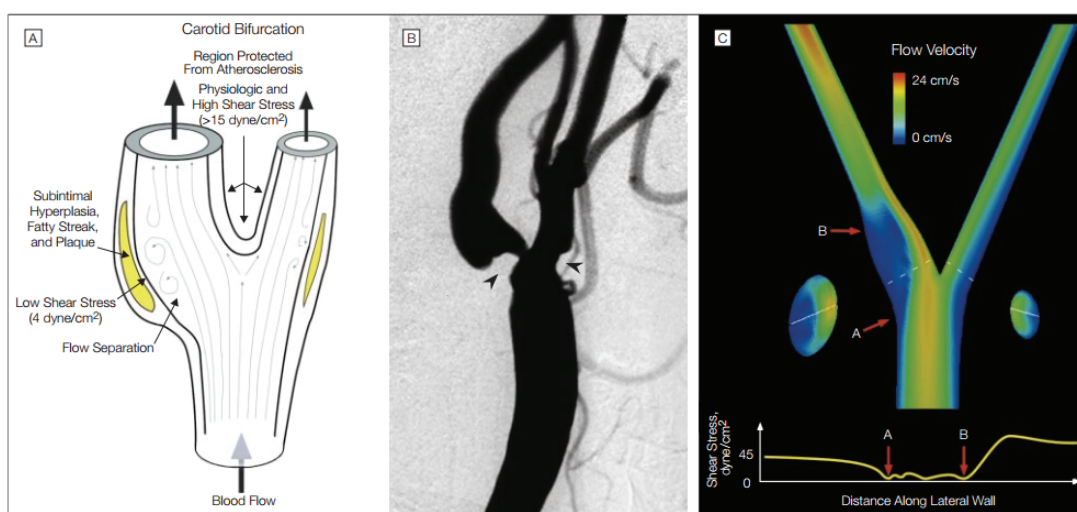


Figure 19 : *Illustration de la corrélation entre niveau de shear stress, localisation athéromateuse et vitesse de flux sanguin au niveau de la bifurcation carotidienne.*

Les parois opposées ou externes de la bifurcation sont les localisations où le shear stress et la vitesse du flux sont bas, ce sont les localisations préférentielles de développement des plaques d'athérome.

Ce shear stress lent et oscillatoire, lui-même favorisé par la rigidité vasculaire (150), va aboutir à une cascade de signalisation intracellulaire via un mécanisme de mécano-transduction (70-72). Cette cascade de signalisation va jouer à la fois sur la rigidité vasculaire et sur le développement de l'athérosclérose. La diminution du shear stress entraîne l'expression de molécules d'adhésion

monocytaires et diminue l'expression de la NO-synthase endothéliale. Le shear stress entraîne également une diminution de la biodisponibilité du NO et favorise la rigidification pariétale, la migration cellulaire, l'augmentation de la perméabilité endothéliale au LDL cholestérol, l'expression de molécules d'adhésion pour monocytes (VCAM-1, ICAM-1) et de substances chemo-attractantes (MCP-1) (70-72) (148,149,151,152). La formation d'espèces réactives de l'oxygène est également favorisée par ce shear stress lent et oscillatoire (148,149).

L'augmentation de la tension pariétale entraîne également, via un mécanisme de mécano-transduction, la formation d'espèces réactives de l'oxygène, la prolifération, la différenciation des cellules musculaires lisses et l'expression endothéliale de molécules pro-inflammatoires et vasoconstrictrices telle que l'endothéline (153). Par ailleurs, l'augmentation de la tension pariétale pourrait créer des lésions mécaniques de l'endothélium et ainsi favoriser sa perméabilité aux lipoprotéines circulantes et monocytes pouvant favoriser l'athérosclérose (149).

d) L'athérosclérose favorise la rigidification artérielle

La présence de plaque d'athérosclérose entraîne un épaissement de la paroi artérielle qui peut rigidifier l'artère. Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Farrar et al portant sur 79 singes suivis sur 6 mois avec mesure de la VOP carotido-fémorale. Cette dernière augmentait lorsque les primates étaient sous régime pro-athérogène et développaient une importante athérosclérose. Au contraire la VOP diminuait sous régime antiathérogène (154). Aussi l'athérosclérose peut s'accompagner de calcifications qui contribuent à la rigidification artérielle. D'ailleurs, les calcifications abdominales sont bien corrélées avec les plaques d'athérosclérose observées à l'autopsie (155).

e) La rigidité vasculaire favorise le développement de l'athérosclérose

La présence d'une rigidité vasculaire conduit à des dommages de la paroi artérielle et favorise la formation de plaque d'athérome (156). De plus, comme décrit précédemment la rigidification vasculaire favorise la rupture d'intégrité de la barrière endothéliale favorisant ainsi sa perméabilité au cholestérol, la transmigration leucocytaire, éléments essentiels à la formation de la plaque d'athérome (122,123). Le développement d'une athérosclérose favorisée par la rigidité vasculaire a également été mis en évidence dans une étude animale, Van Herk et al où des souris déficientes pour l'ApoE (ApoE^{-/-}) avec ou sans mutation d'un gène (C1039G) codant pour la fibrilline ont été étudiées (156). La fibrilline est une protéine de la matrice extracellulaire essentielle aux propriétés élastiques vasculaires. Chez les souris C1039G +/- , il existe une fragmentation de l'élastine, une augmentation de la rigidité aortique et de la pression pulsée. Les souris déficientes pour l'ApoE soumises à un régime de type « Western diet » développent rapidement et de façon importante des lésions athérosclérotiques spontanées dans l'aorte et au niveau des bifurcations aortiques en lien avec une hypercholestérolémie. Par ailleurs, l'élévation de la pression pulsée favorise l'adhésion des monocytes entretenant le processus inflammatoire et l'athérosclérose (157).

f) Rigidité vasculaire et athérosclérose : un cercle vicieux

Rigidité vasculaire et athérosclérose ont donc des bases physiopathologiques, des mécanismes et des facteurs favorisant communs (70-72). Par ailleurs rigidité vasculaire et athérosclérose entretiennent elles-mêmes les facteurs qui les favorisent tels que l'inflammation, la dysfonction endothéliale, la perturbation du flux sanguin et le stress oxydatif (130). Finalement les deux phénomènes coexistent l'un favorisant l'autre dans une sorte de cercle vicieux (158).

4. Implications cliniques

La dégradation de la biomécanique des artères va avoir des conséquences sur la fonction cardiaque en amont et sur les organes perfusés en aval. En effet, la rigidification du système artériel est responsable d'une atteinte des organes cibles (159). Elle est un prédicteur indépendant d'accidents vasculaires cérébraux (160), de maladie coronaire (161), de mortalité cardio-vasculaire et totale dans la population générale (162), chez les hypertendus (163) et les coronariens (121). Récemment Selvaradj et al ont montré que dans le registre REACH composé de patients avec athérosclérose, la pression pulsée avait une puissante valeur pronostique (164). L'association entre rigidité vasculaire et pathologies cardio-vasculaires implique plusieurs mécanismes intriqués (Figure 20) :

- L'augmentation et la transmission de la pression pulsée engendrée par la rigidité aortique entraîne des dégâts au niveau des organes cibles tels que le cœur, le cerveau et le rein via différents mécanismes hémodynamique.
- La rigidité aortique favorise le développement, la diffusion et les complications chroniques de l'athérosclérose en jouant un rôle de catalyseur de l'athérosclérose.
- La rigidité aortique contribue à la survenue des complications aiguës de l'athérosclérose liées aux accidents de plaques en favorisant un phénotype de plaque à risque de complication et/ou possiblement via l'interaction rigidité vasculaire régionale/rigidité vasculaire locale.

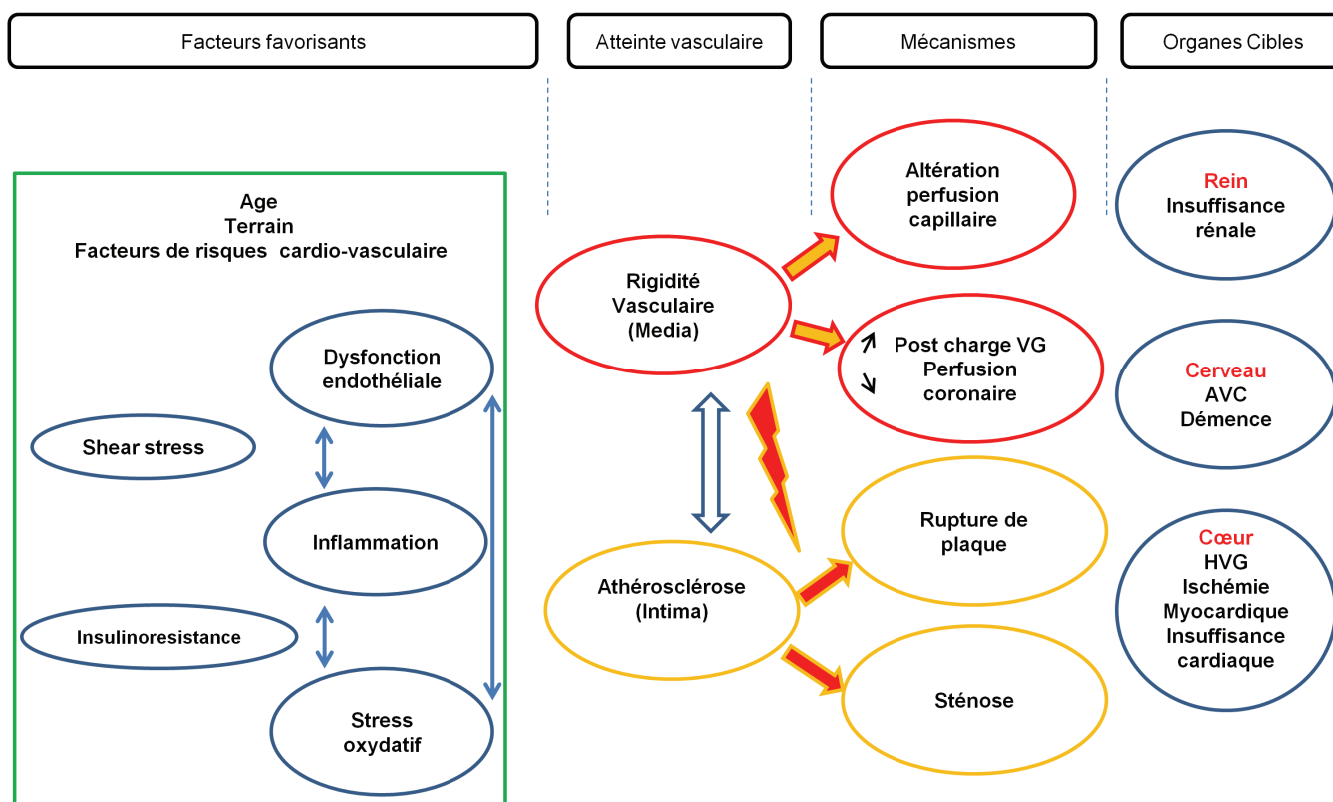


Figure 20 : Représentation schématique de l'interaction rigidité vasculaire/athérosclérose.

Présence de facteurs favorisants communs et de mécanismes d'atteinte des organes cibles différents mais synergiques.

a) Atteinte « hémodynamique » du cœur, du rein et du cerveau

Sur le plan physiologique, il existe un gradient de rigidité vasculaire partant des artères élastiques proximales vers les artères musculaires distales. Ce gradient est essentiel pour réduire l'énergie transmise au niveau du lit vasculaire d'aval et le protéger (cf supra). L'augmentation de la rigidité aortique diminue ce gradient de rigidité « protecteur », entre artères élastiques et

artères musculaires. Une aorte moins distensible ne joue pas son rôle d'amortissement du sang éjecté par le ventricule gauche et a pour conséquence une transmission de la pulsativité aux artérioles et capillaires des organes périphériques (Figure 21) (165).

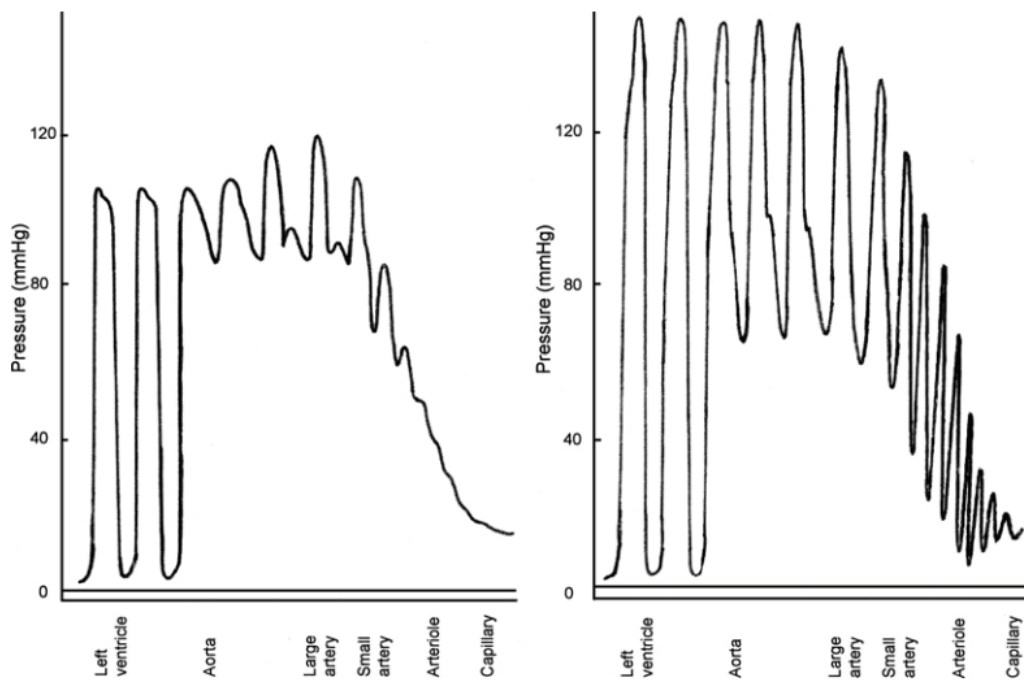


Figure 21 : Illustration de la transformation du flux pulsatile du ventricule gauche aux capillaires. (136).

A gauche chez un sujet jeune avec les artères élastiques le flux pulsatile est transformé progressivement en flux continu en arrivant vers les artérioles et capillaires.

A droite chez un sujet âgé avec les artères moins élastiques le flux pulsatile est moins absorbé et cette pulsativité est transmise aux artérioles et capillaires.

Les conséquences sur la microcirculation des organes à perfusion torrentielle tels que le rein ou le cerveau sont néfastes et des liens entre rigidité vasculaire, infarctus cérébraux lacunaires, microbleeds et microalbuminurie ont été mis en évidence (166,167). Une association entre rigidité vasculaire et démence a également été mise en évidence et pourrait s'expliquer par une atteinte de la microcirculation cérébrale (168).

Une augmentation de la rigidité artérielle aura de plus un retentissement hémodynamique direct sur le ventricule gauche. La rigidité vasculaire entraîne le retour précoce de l'onde réfléchie pendant la systole, augmentant ainsi la post-charge ventriculaire gauche. Ce dernier développera des mécanismes compensatoires telle qu'une hypertrophie ventriculaire gauche s'accompagnant d'une prolifération de fibroblaste aboutissant à une fibrose myocardique et une baisse du débit cardiaque avec insuffisance cardiaque gauche (49,169). Par ailleurs le risque de développer une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée est très fortement corrélé à l'âge, ce qui est un argument supplémentaire d'imputabilité de cette pathologie à la rigidité vasculaire (36). La dysfonction diastolique favorise l'augmentation des pressions de remplissage, ceci peut entraîner une dilatation et une fibrose progressive de l'oreillette gauche, ce qui crée le substrat de la fibrillation auriculaire. Plusieurs études ont mis en évidence un lien indépendant entre rigidité aortique, dilatation de l'oreillette gauche (37,38) et incidence de la fibrillation auriculaire (39–42). De plus, la rigidité vasculaire entraîne un déséquilibre entre apport et besoin en oxygène au niveau du myocarde responsable d'une ischémie myocardique et d'une baisse du seuil d'apparition d'une ischémie (170). Les apports sont diminués en raison d'une diminution de la perfusion coronaire par baisse de la pression artérielle diastolique. Alors que les apports sont diminués, les besoins en oxygène sont augmentés par l'hypertrophie ventriculaire gauche compensatrice. Ce déséquilibre entre apport et besoin en oxygène pourrait expliquer certains

tableaux d'ischémie myocardique stables ou instables, à artères coronaires angiographiquement normales. D'ailleurs, ces tableaux sont souvent mis sur le compte d'une atteinte de la microcirculation sans pour autant en avoir la preuve formelle faute de moyens diagnostiques. Enfin, la dysfonction endothéliale pourrait être impliquée dans l'ischémie myocardique avec artères coronaires sans sténose possiblement via l'atteinte microvasculaire (171). Ainsi Nemes et al ont montré une corrélation entre augmentation de la rigidité vasculaire (par baisse de la distensibilité aortique) et baisse de la réserve de flux coronaire (coronary flow reserve, CFR) qui est en partie liée à la microcirculation coronaire (172,173).

L'augmentation de la post-charge ventriculaire gauche peut revêtir une importance particulière chez les patients porteurs d'une sténose aortique. En présence d'une sténose aortique le ventricule gauche fait face à une double post charge valvulaire et vasculaire (174). Briand a proposé un indice permettant de prendre en compte ces deux contingents par l'impédance valvulo-artérielle Z_{va} (174).

$$Z_{VA} = \frac{PAS + GM}{VESi} \text{ (mmHg/ml/m}^2\text{)}$$

où PAS est la pression artérielle systolique prise au brassard (mmHg), GM est le gradient moyen à travers la valve aortique (mmHg) et VESi est le volume d'éjection systolique indexé par rapport à la surface corporelle (ml/m²). Z_{va} prédit le risque de survenue d'une dysfonction systolique du ventricule gauche. Chez des patients asymptomatiques porteur de rétrécissement aortique modéré à sévère, Z_{va} s'est avéré être un marqueur pronostique en terme d'événements cardio-vasculaires et de mortalité (175,176). Par ailleurs Z_{va} pourrait également permettre d'identifier les RA masqués par un bas gradient « phénomène de pseudo-normalisation » (176). Chez ces patients le bas débit cardiaque entraîne une diminution des gradients trans-valvulaires et de la pression

artérielle. Chez les patients avec un RA modéré, en cas d'impédance valvulo-artérielle élevée (>4,5 mmHg/ml/m²), les symptômes pourraient découler des effets additionnels d'un rétrécissement aortique modéré et d'une perte de la compliance artérielle.

b) Rigidité vasculaire : marqueur de diffusion de l'athérome

Comme détaillé plus haut, la rigidité vasculaire est étroitement liée à l'athérosclérose. Elle est corrélée à l'extension et la sévérité de l'athérosclérose au niveau coronarien, carotidien et au niveau des artères des membres inférieurs (70). Le développement de moyens de mesures de la rigidité vasculaires ces dernières décennies (27) a permis de larges études épidémiologiques. Van Popele et al ont étudié les liens entre rigidité vasculaire et athérosclérose sur plus de 3000 patients de la cohorte Rotherdam (70). La rigidité vasculaire aortique était appréciée par la VOP carotido-fémorale et la rigidité vasculaire locale carotidienne par la mesure de la distensibilité carotidienne. L'athérosclérose était appréciée par l'épaisseur intima-media carotidienne, la présence de plaque carotidienne et aortique ainsi que la présence d'une artériopathie oblitérante de membres inférieurs. Une association très forte a été retrouvée entre rigidité vasculaire régionale, locale et athérosclérose (Figures 22-23). Les résultats étaient similaires après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

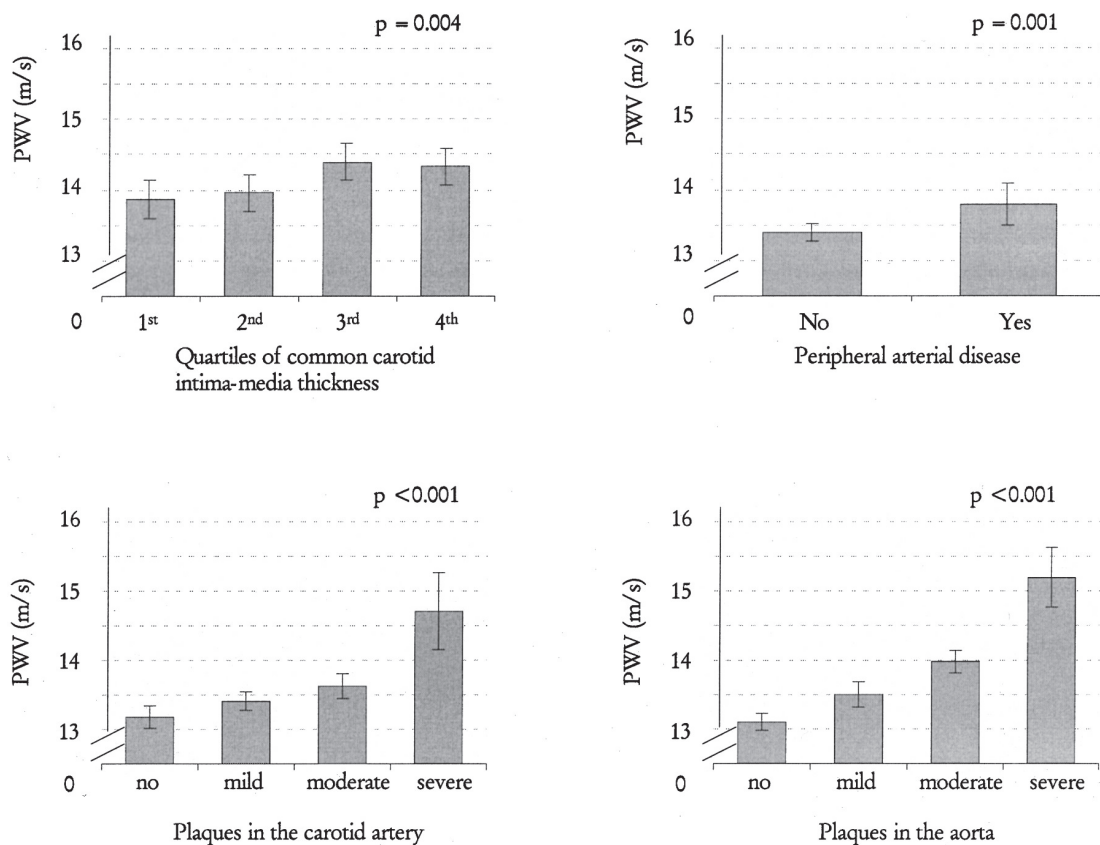


Figure 22 : VOP carotido-fémorale moyenne (PWV) en fonction des quartiles d'épaisseur intima-media, présence de plaques carotidiennes, aortique et artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Ajustement sur âge, sex, pression artérielle moyenne, et fréquence cardiaque (Rotterdam Study) .

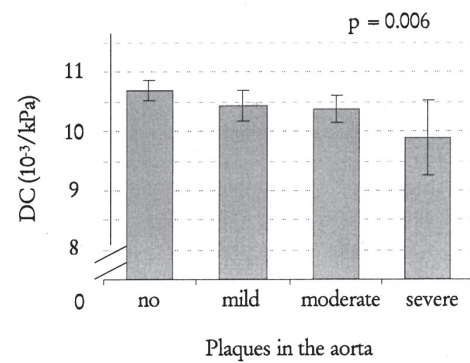
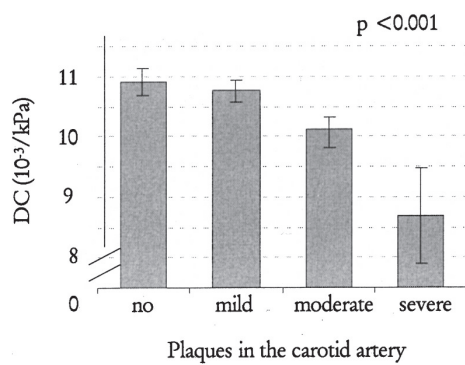
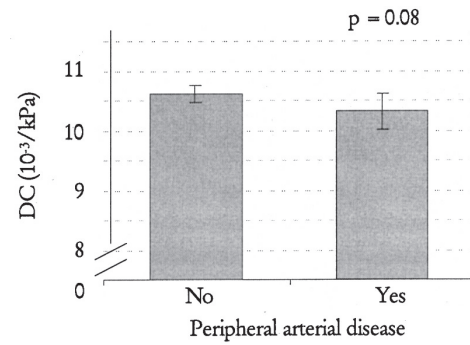
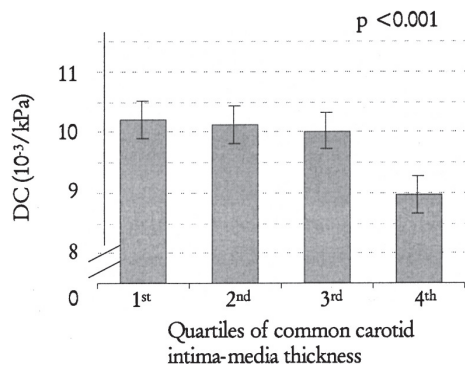


Figure 23 : Distensibilité carotidienne moyenne (DC) en fonction des quartiles d'épaisseur intima media, présence de plaques carotidiennes, aortique et artériopathie oblitérante des membres inférieures. Ajustement sur âge, sex, pression artérielle moyenne, et fréquence cardiaque (Rotterdam Study)

c) Rigidité vasculaire: facteur de complications aiguës de l'athérosclérose

L'association rigidité vasculaire et survenue de complications cardiovasculaires aiguës pourraient avoir plusieurs explications :

- En présence d'une rigidité vasculaire, la maladie athéromateuse est plus diffuse donc statistiquement le risque absolu de complication de plaque est accru.
- La rigidité vasculaire est associée à un phénotype de plaques à risque de complications.
- La rigidité vasculaire joue un rôle biomécanique dans la survenue de l'accident de plaque via le mismatch de compliance.

La rigidité vasculaire, appréciée par la VOP carotido-fémorale, est un puissant prédicteur d'événements cardio-vasculaires (121,177). Plusieurs travaux ont décrit les relations entre rigidité vasculaire et complications aiguës de la maladie coronaire d'une part et accidents vasculaires cérébraux d'autre part (161,178). Dans une méta-analyse de 17 études et 15 877 patients, Vlachopoulos et al ont montré qu'une augmentation de la VOP carotido-fémorale d'1m/s s'accompagnait d'une augmentation de 14% de risque de survenue d'événements cardio-vasculaires et de 15% de mortalité totale (121). Sur une autre méta-analyse de 17 635 patients, un lien fort entre VOP carotido-fémorale, maladies cardio-vasculaires dont maladies coronaires aiguës et accidents vasculaires cérébraux a été retrouvé après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardio-vasculaire (177). Par ailleurs, la pression pulsée est associée à la survenue d'infarctus du myocarde et elle constitue également un puissant marqueur de risque d'accidents vasculaires cérébraux (179). La rigidité vasculaire pourrait influencer sur le phénotype des plaques d'athérome en les rendant plus vulnérables via des mécanismes inflammatoires, des

fragilisations mécaniques liées à la pulsatilité, des hémorragies intraplaques (156,180). Selwaness et al ont montré, dans l'étude de Rotherdam, un lien entre rigidité vasculaire appréciée par la VOP carotido-fémorale et présence de plaque d'athérome carotidienne par ultrasons chez 6527 patients issus de la population générale (181). Van Herk et al avaient observé sur un modèle de souris avec rigidité vasculaire (C1039G +/- Apoe-/-) le développement d'une athérosclérose accélérée avec des caractéristiques de plaques instables (156). Selwaness et al a également exploré par IRM la composition de plaques carotidiennes dans une sous-étude chez 1059 patients. Étonnamment, une VOP carotido fémorale haute était associée à la présence d'hémorragie intra-plaque après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (181). Par ailleurs une autre étude IRM a montré que parmi les différentes variables de la pression artérielle seule la pression pulsée était un puissant déterminant de la présence d'hémorragie intra-plaque carotidienne (182). Ces éléments pourraient expliquer en partie les liens entre rigidité vasculaire et accidents vasculaires cérébraux d'origine carotidienne via la présence de plaques vulnérables (183,184). Ces hémorragies qui signent une fragilité de la plaque pourraient être en lien avec des microtraumatismes répéter en lien avec une plus grande pulsatilité artérielle. Dans un autre travail s'intéressant cette fois à la compliance locale, il n'a pas été trouvé de lien entre distensibilité carotidienne et composition de la plaque. Ceci souligne la différence entre rigidité vasculaire locale et régionale. Toutefois, sur le plan coronaire la rigidité vasculaire locale semble jouer un rôle dans la rupture de plaque (185). En effet, la rigidité vasculaire est impliquée dans le remodelage vasculaire coronaire. Ce remodelage est un phénomène dynamique et complexe impliquant une adaptation permanente du diamètre artériel à la croissance de la plaque d'athérome (186). Le remodelage positif ou expansif est associé aux plaques à haut risque conduisant aux syndromes coronaire aigu alors que le remodelage négatif ou constrictif est plutôt

associé à des plaques fibreuses sténosantes responsables d'angor stable (186-188). Dans les plaques vulnérables, une modification du ratio élastine/collagène a été observé (189) et des études de la distensibilité coronaire en IVUS ont retrouvé une compliance focale plus élevée chez des patients présentant une coronaropathie instable par rapport aux patients avec coronaropathie stable (185). Cependant, une plaque à haut risque peut devenir une plaque fibreuse sténosante via micro-ruptures et cicatrises itératives (189). Enfin les caractéristiques des plaques pourraient directement impacter la compliance des vaisseaux. Les relations entre rigidité vasculaire régionale, locale et type de remodelage dans la genèse d'un accident aigu restent à déterminer.

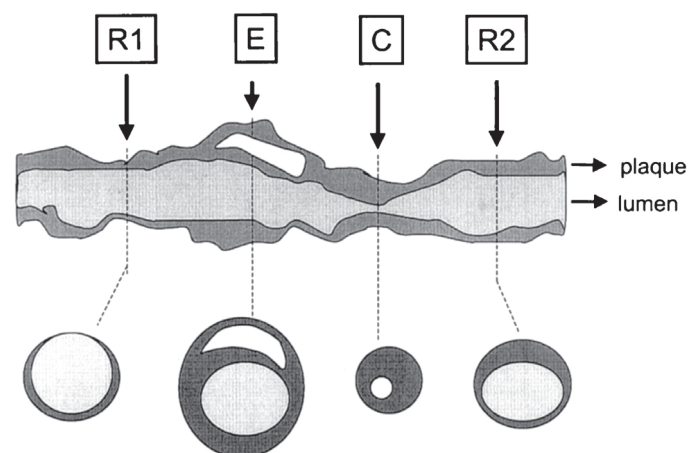


Figure 24 : Représentation des différents types de remodelage. (186)

R1 référence de la lumière artérielle (site avec le moins de plaque possible; utilisé dans les études autoptiques). Dans les études IVUS la moyenne des lumières proximale et distal considérées comme normale est utilisée comme référence (lumières artérielles $R1+R2$)/2. On parle de remodelage expansif [E] quand : $(R1+R2)/2 >$ lumière artérielle au niveau de lésion coupable. On parle de remodelage constrictif [C] quand $(R1+R2)/2 <$ lumière artérielle au niveau de lésion coupable.

5. Traitement de la rigidité vasculaire.

Certaines modifications du style de vie pourraient avoir un impact sur la rigidité vasculaire. Ainsi l'entraînement physique d'endurance ou l'aérobic sont considérés comme un traitement préventif de l'involution de la réponse endothéliale vasodilatatrice (190). Il en est de même pour les modifications du comportement alimentaire notamment en ce qui concerne la consommation de sel dont la réduction serait bénéfique sur la rigidité vasculaire (191).

Les principales études pharmacologiques s'intéressant à cette problématique concernent les traitements antihypertenseurs. Les traitements antihypertenseurs ne ciblent pas tous les mêmes compartiments de la pression artérielle et ceux ciblant préférentiellement la pression pulsée pourraient être privilégiés (192-194) (195). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont considérés comme un traitement dé-rigidifiant ou « destiffening drugs ». Benetos et al ont démontré une baisse de la VOP carotido-fémorale sous ramipril (195). L'effet survenant 3 heures après l'administration est probablement en lien avec une baisse de la pression artérielle. Compte tenu de la forte association entre le niveau de la pression artérielle et la rigidité vasculaire, il est difficile de mettre en évidence un effet thérapeutique pression indépendant. Cependant, les IEC pourraient également avoir un effet direct sur la paroi vasculaire non médié par la baisse de la pression artérielle tel que suggéré par Ong et al (196). De façon similaire une étude chez le rat a montré une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche par traitement IEC indépendant de la baisse de la pression artérielle suggérant un effet sur la rigidité vasculaire indépendant de pression (197). En résumé les IEC pourraient avoir un effet dé-rigidifiant indirect via la baisse de la pression artérielle et direct sur la paroi vasculaire (198). Par ailleurs, chez les insuffisants rénaux chroniques de stade 2 et 3, une étude randomisée de 112 patients a montré

que la spironolactone entraînait une réduction de la rigidité artérielle appréciée par la VOP, l'index d'augmentation et la distensibilité artérielle. Une réduction de la masse ventriculaire gauche était également notée (199). Dans cette même population, un agoniste du récepteur à l'endothéline a montré des résultats encourageants (200). Les bêtabloquants pourraient avoir un effet délétère via la réduction de la fréquence cardiaque qui entraîne une « rigidification » de la paroi vasculaire (201,202). Les AGE-breakers que nous avons abordés plus haut dans ce travail tardent à confirmer leur effet bénéfique dans de larges études (69).

6. Utilisation actuelle de la rigidité aortique en pratique clinique.

Bien que les recommandations européennes préconisent l'utilisation de la VOP carotido-fémorale dans le cadre du bilan de l'atteinte des organes cibles chez les patients hypertendus (203), les différents marqueurs de la rigidité vasculaire sont peu utilisés en routine clinique. En revanche les travaux de recherche s'y intéressant sont nombreux, essentiellement dans le domaine de l'hypertension artérielle et de l'épidémiologie. La force d'association entre rigidité vasculaire et événements cardio-vasculaires pourrait pourtant justifier son utilisation plus large dans le monde de la cardiologie. En plus d'être une cible thérapeutique potentielle, elle pourrait également contribuer à expliquer la physiopathologie de la survenue des accidents aigus. Aborder le monde de la cardiologie interventionnelle par le prisme de la rigidité vasculaire pourrait nous permettre d'avoir une approche différente et complémentaire des pathologies cardio-vasculaires prises en charge.

E. PUBLICATIONS

1. Rigidité vasculaire et coronaropathies

a) *Approche épidémiologique par étude de la valeur pronostique de la pression pulsée et des calcifications aortiques (publication 1)*

Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: potential implications for prevention

Harbaoui B, Courand PY, Milon H, Fauvel JP, Khettab F, Mechtouff L, Cassar E, Girerd N, Lantelme P

Atherosclerosis. 2015 Sep 8; 243(1): 161-168

Hypothèse : La rigidité aortique est un facteur de risque cardio-vasculaire bien validé dans différentes populations. L'hypothèse est que cet impact pronostique pourrait être différent selon le territoire vasculaire pour une simple raison de proximité ; en particulier, la rigidité aortique pourrait être plus étroitement associée aux événements coronaires qu'aux autres.

Objectif : déterminer la valeur pronostique de marqueurs de rigidité aortique sur la survenue d'évènements coronaires et cérébro-vasculaires et rénaux.

Population, Méthodes : étude menée sur une cohorte de 1034 patients hypertendus recrutés dans les années 60. Les marqueurs de rigidité vasculaire appréciés ont été la pression pulsée et l'athérosclérose de l'aorte abdominale estimée lors d'une artériographie pratiquée largement à

cette époque pour le dépistage d'une sténose des artères rénales (appréciation semi-quantitative).

Les outcomes considérés ont été les suivants ;

- coronaires : décès par infarctus du myocarde ou décès par maladie coronaire
- cérébro-vasculaires : décès par accident vasculaire cérébraux ou décès par maladie cérébro-vasculaire
- rénaux : décès en lien avec une insuffisance rénale

Résultats : après 30 ans de suivi, une association indépendante est retrouvée entre pression pulsée ou athérosclérose aortique et mortalité par infarctus du myocarde ou mortalité par maladie coronaire. Cette association est spécifique car non retrouvée pour décès par accidents vasculaire cérébral, maladie cérébro-vasculaire, ou maladie rénale. Pour ces dernières, c'est surtout le niveau de pression artérielle moyen qui est prédicteur.

Conclusion, discussion : Les événements coronaires, cérébraux et rénaux ont des mécanismes physiopathologiques différents. Les premiers sont très liés à la rigidité vasculaire. Les résultats et conclusions de ce travail ont été résumés dans une figure récapitulative (Figure 25).

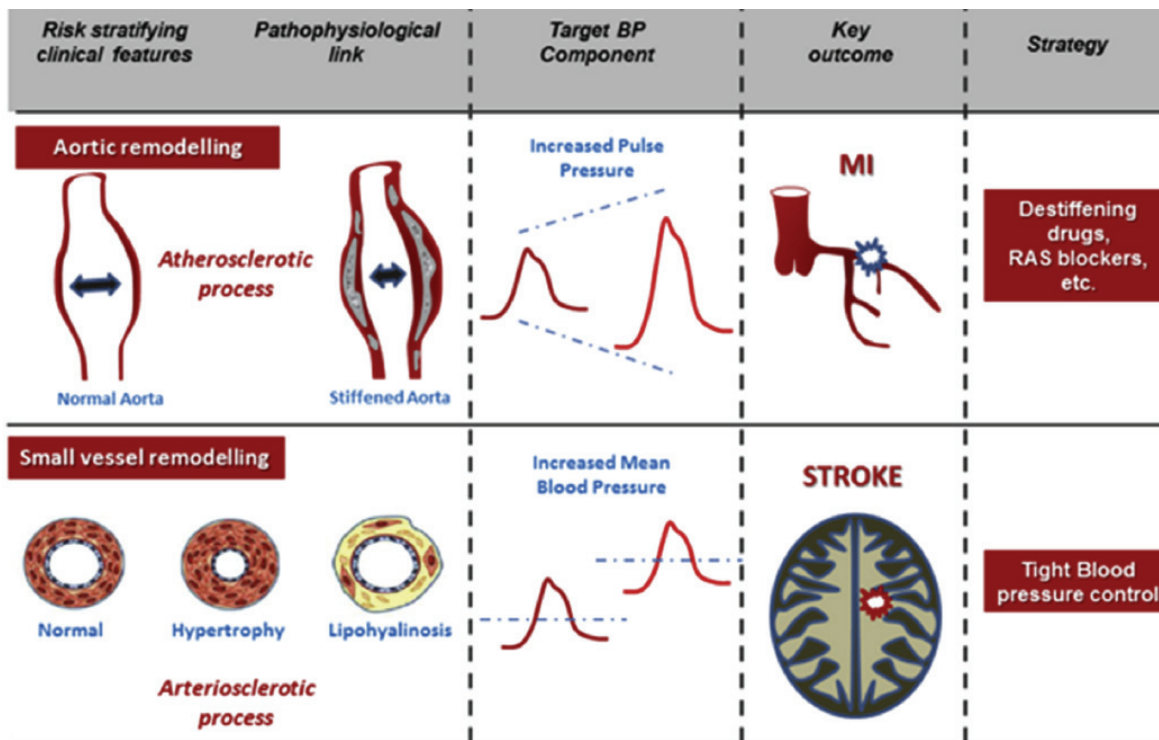


Figure 25 : Résumé des liens entre rigidité vasculaire ou niveau de pression artérielle et accidents coronaire ou cerebrovasculaires aigus.

La rigidité vasculaire entraîne une élévation de la pression pulsée et liée à la survenue d'infarctus du myocarde. L'élévation de la pression artérielle moyenne est elle liée à la survenue cerebrovasculaires.

Une des hypothèses pouvant expliquer le lien entre rigidité vasculaire et mortalité coronaire pourrait résider dans l'interaction (mismatch) entre rigidité globale et rigidité locale *ie* coronaire, ou bien dans des zones de différences de rigidité au niveau même du vaisseau coronaire (204). Malheureusement il n'existe pas de moyen d'évaluer la rigidité coronaire en pratique clinique. Les limites de cette étude résident essentiellement dans l'absence de marqueur direct de rigidité type VOP carotido-fémorale mais il s'agit d'étude historique, et la VOP n'était pas disponible à cette époque.

Perspectives : La pression pulsée et la rigidité aortique pourraient représenter des cibles thérapeutiques spécifiques pour diminuer la survenue d'évènements cardiaques. La caractérisation de la rigidité locale, notamment coronaire pourrait permettre d'améliorer la compréhension du processus physiopathologique (24). En effet, des études élastographiques et histopathologiques ont souligné que les complications de plaque survenait préférentiellement au niveau des zones de « compliance mismatch » (205,206).

Cette première étude a conduit à l'étude N°2.



Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: Potential implications for prevention



Brahim Harbaoui ^{a, b, c, *}, Pierre-Yves Courand ^{a, b, c}, Hughes Milon ^a, Jean-Pierre Fauvel ^d, Fouad Khettab ^a, Laura Mechtouff ^e, Emmanuel Cassar ^c, Nicolas Girerd ^f, Pierre Lantelme ^{a, b, c}

^a Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence Center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, France

^b Génomique Fonctionnelle de l'Hypertension Artérielle, Université Lyon-1, F-69100, Villeurbanne, France

^c Hôpital Nord Ouest, F-69400, Villefranche-sur-Saône, France

^d Nephrology Department, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, France

^e Neurology Department, Hôpital Pierre Wertheimer, F-69500, Bron, France

^f Inserm U1116, Centre d'Investigations Cliniques- 1433, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, Vandoeuvre lès Nancy, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 June 2015

Received in revised form

23 August 2015

Accepted 3 September 2015

Available online 8 September 2015

Keywords:

Hypertension

Stiffness

Coronary artery disease

Stroke

Retinopathy

Calcifications

ABSTRACT

The relationship between blood pressure (BP) and cardiovascular diseases has been extensively documented. However, the benefit of anti-hypertensive drugs differs according to the type of cardiovascular event. Aortic stiffness is tightly intertwined with BP and aorta cross-talk with small arteries. We endeavored to elucidate which BP component and type of vessel remodeling was predictive of the following outcomes: fatal myocardial infarction (MI), fatal stroke, renal -, coronary- or cerebrovascular-related deaths. Large vessel remodeling was estimated by an aortography-based aortic atherosclerosis score (ATS) while small vessel disease was documented by the presence of a hypertensive retinopathy.

We included 1031 subjects referred for hypertension workup and assessed outcomes 30 years later. After adjustment for major risk factors, ATS and pulse pressure (PP) were predictive of coronary events while mean BP (MBP) and retinopathy were not. On the contrary, MBP was predictive of cerebrovascular and renal related deaths while ATS and PP were not. Retinopathy was only predictive of cerebrovascular related deaths. Lastly, the aortic atherosclerosis phenotype and increased PP identified patients prone to develop fatal MI whereas the retinopathy phenotype and increased MBP identified patients at higher risk of fatal stroke.

These results illustrate the particular feature of the resistive coronary circulation comparatively to the brain and kidneys' low-resistance circulation. Our results advocate for a rational preventive strategy based on the identification of distinct clinical phenotypes. Accordingly, decreasing MBP levels could help preventing stroke in retinopathy phenotypes whereas targeting PP is possibly more efficient in preventing MI in atherosclerotic phenotypes.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The relationship between blood pressure (BP) and cardiovascular disease, namely cardiac ischemic events, heart failure and stroke, has been extensively documented [1] culminating in anti-

hypertensive treatment being the cornerstone of prevention. Each additional 20 mmHg systolic BP (SBP) and 10 mmHg diastolic DBP (DBP) doubles the risk of cardiovascular events [2]. Large meta-analyses have proven the benefit of BP lowering on various outcomes [3]. Hypertension is also one of the leading causes of renal failure with BP lowering shown to be efficient at preventing renal function decline [4]. There are differences however in the extent of such preventive benefits, the latter being typically less pronounced for coronary prevention than for stroke prevention [5,6]. In

* Corresponding author. Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004, Lyon, France.

E-mail address: bharbaoui@gmail.com (B. Harbaoui).

addition, certain drugs may be more efficient than others on specific outcome e.g., calcium channel blockers on stroke [3] or renin angiotensin blockers on renal deaths [4,7], suggesting that different pathophysiological mechanisms may intervene in the genesis of these diseases.

Tightly intertwined with BP, aortic stiffness is a key player in this process by conveying pulsatility to small arteries with a permanent cross talk between large and small vessels [8] while being a major determinant of central pressure waveform. Aortic stiffness is also an accepted risk marker for cardiovascular events [9–13].

Yet, the anatomical features of target organs and consequently, the characteristics of the diseases, are notably different: 1) myocardial infarction (MI) is an homogenous disease driven by plaque rupture at the level of large epicardic arteries which are in close proximity to the aorta; 2) Stroke is a polymorphic disease although, in its hypertension-specific expression, is related to small vessel disease, i.e. vessels located far from the aorta; 3) The process of renal disease is, to some extent, akin to that of brain disease while intra-renal circulation is much closer to that of the aorta than intra-cerebral circulation.

The objective of the present study was to determine the respective contributions of BP level, aortic remodeling and small vessel diseases on coronary events compared to cerebrovascular and renal-related events, considered separately. To our knowledge, this has never been performed within the same cohort. The study took advantage of an historical cohort of hypertensive patients with an aortic atherosclerosis score based on aortography [14], and a retinopathy score based on optic fundus, with documented cause-specific mortality 30 years later.

2. Methods

A complete methods description is available in online only materials.

This study cohort [14] included 1031 patients who had a workup of their hypertension at Louis Pradel Hospital (1969–1976). Their outcomes were controlled after thirty-years of follow-up. Oral consent was obtained for every patient according to French regulations prevailing in the seventies and the study received approval of the Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

A specifically-designed form was filled out for every patient and included morphometric characteristics, cardiovascular risk factors, history of cardiovascular disease and current medication and symptoms. Peripheral BP was measured with a manual sphygmomanometer after a 10-min rest period in supine position. Systolic BP (SBP) and Diastolic BP (DBP) were each determined as the average of six measurements. As the present study aimed at identifying the pressure and the vascular contributions to the diseases, mean peripheral BP (MBP) = $[SBP + 2DBP]/3$ and peripheral pulse pressure (PP) = $[SBP - DBP]$ were deemed to identify respectively the steady-state component of pressure – a rather “pure” indicator of pressure level *per se* – and the pulsatile pressure component known to be closely related to stiffness. An overnight fasting blood sample was drawn for hemogram and plasma chemistry analysis. Renal function was assessed by the Modification in Diet in Renal Disease (MDRD) formula. An optic fundus was available for all of the patients.

Aortography was performed by puncture of the femoral artery. The descending thoracic and abdominal aorta was explored. Signs of aortic atherosclerosis included calcifications, atherosclerotic plaque, stenosis or aneurysms were examined. These were initially categorized according to the severity of atherosclerosis using a 3-modality score variable (ATS): 0 when atherosclerosis was undetectable (ATS 0), 1 for mild atherosclerosis (ATS 1), 2 for moderate or severe atherosclerosis (ATS 2).

An ophtalmoscopic fundus examination was performed to assess hypertensive retinopathy using the four-grade classification of Keith, Wagener, and Barker [15].

Patients were not individually followed by our team. Outcome were assessed and classified by consulting the Institut National d'Etudes Economiques (INSEE) mortality records and the death certificates provided by INSERM SC8, following the International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9).

2.1. Statistical analysis

Continuous variables with close-to-normal distributions are expressed as means \pm standard deviations. Continuous variables with skewed distributions are expressed as medians (interquartile ranges). Categorical variables are expressed as percentages. Thus, the non-parametric Kruskal Wallis test was used to compare continuous variables between ATS or retinopathy subgroups and χ^2 testing was used for between-group comparisons of dichotomous variables.

Unadjusted hazard ratios were assessed with Cox regression model for PP, MBP, ATS, and retinopathy. Adjusted hazard ratios for MBP and ATS (model 1), PP and ATS (model 2), MBP and retinopathy (model 3), PP and retinopathy (model 4) were calculated in multivariable forced Cox regression models (χ^2 statistic adjusted for age, sex, diabetes, smoking status, previous cardiovascular disease, body mass index (BMI), antihypertensive treatment and estimated glomerular filtration rate). The same models were used for fatal MI, fatal stroke and renal-related mortalities in the first analysis and then for coronary and cerebrovascular related deaths thereafter. Kaplan–Mayer curves were used to assess the predictive value of 2 vascular phenotypes i.e. (atherosclerotic or retinopathy phenotypes), in order to identify potential relevant clinical features that may help risk stratification.

The analyses were performed using SPSS software, release 20.0.0 (SPSS, Chicago, USA). A P value < 0.05 was considered to be statistically significant.

3. Results

3.1. Baseline characteristics according to ATS or retinopathy scores

Patient demographics are summarized in Table 1. Nearly half of patients received at least one antihypertensive treatment at baseline: thiazide diuretics (37%), centrally acting drugs (32%), anti-aldosterone (15%) and beta-blockers (2%). The risk profile of patients rose with increasing ATS score. In addition, the more the calcifications, the higher the PP and MBP levels. Similarly, the risk profile markedly increased with the presence of retinopathy (Table S1).

3.2. Relationship of outcomes with pressure, ATS and retinopathy scores

During the 30-year follow-up period, 90 fatal MI were documented, 80 fatal strokes, 77 renal related deaths, 129 coronary related deaths, and 100 cerebrovascular deaths. All pressures and vascular variables of interest were associated with each outcome (Tables S2 and S3). Most other classical risk factors were also found associated with outcomes (data not shown).

Multivariable analyses are shown in Table 2 and S4. ATS was strongly associated with fatal MI and with coronary related deaths whereas it was not associated with fatal stroke or cerebrovascular related deaths. A marginal association was found with renal related deaths. PP showed the very same associations as ATS with coronary outcomes but not with cerebrovascular ones. This effect was

Table 1
Baseline characteristics according to the three grades of aortic atherosclerosis.

Aortic atherosclerosis grade					
Characteristics	All grades	ATS 0	ATS 1	ATS 2	P value
Number of subjects	1031	715	191	125	
Demographic characteristics					
Age (years)	44 ± 11	41 ± 10	49 ± 8	52 ± 9	<0.001
Women/Men (%)	38.2/61.8	40.4/59.6	42.4/57.6	19.2/80.8	<0.001
Smokers (%)	52.5	47.3	52.4	82.3	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.0 (22.5–28.1)	25.2 (22.2–28.2)	25.2 (23.4–28.3)	24.5 (22.6–27.1)	0.082
Cardiac parameters					
Heart rate (bpm)	80 ± 13	80 ± 13	80 ± 13	78 ± 13	0.496
SBP (mmHg)	182 (165–210)	180 (162–202)	190 (170–220)	200 (175–222)	<0.001
DBP (mmHg)	111 ± 19	110 ± 20	114 ± 19	112 ± 17	0.020
MBP (mmHg)	136 ± 22	134 ± 21	139 ± 22	141 ± 20	<0.001
PP (mmHg)	75 (60–90)	71 (60–85)	78 (63–95)	88 (65–110)	<0.001
Medical history					
Diabetes (%)	15.3	12.7	22.0	20.0	0.002
History of HF (%)	12.7	9.4	15.7	27.2	<0.001
CAD (%)	6.4	3.9	11.0	13.6	<0.001
PAD (%)	3.3	0.6	2.6	20.0	<0.001
Stroke (%)	11.2	8.4	16.8	18.4	<0.001
Treatment of HT (%)	49.4	44.8	56.5	64.8	<0.001
Biochemical variables					
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	81 (64–97)	84 (68–102)	76 (62–92)	71 (48–88)	<0.001
Albuminuria (%)	15.1	11.7	17.8	30.4	<0.001
Total cholesterol (g/L)	2.2 (2.0–2.5)	2.2 (1.9–2.4)	2.3 (2.0–2.6)	2.4 (2.1–2.6)	<0.001

Unless otherwise stated, data are means ± SDs or medians (interquartile ranges). BMI: body-mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MBP: mean blood pressure; PP: pulse pressure; HF: heart failure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; bpm: beats per minutes; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; HT: hypertension; ATS 0: absence of aortic atherosclerosis; ATS 1: mild aortic atherosclerosis, ATS 2: moderate or severe aortic atherosclerosis.

additive to that of ATS. MBP was only associated with fatal stroke (Table 2) and cerebrovascular related deaths, as was retinopathy (Table S4).

3.3. Baseline characteristics of atherosclerotic and/or retinopathy phenotypes

In this portion of the analysis, different vascular phenotypes were examined, namely severe atherosclerosis (ATS score = 2), severe retinopathy (HRIII-IV) as well as both or none of the latter (Table S5).

There was limited overlap between atherosclerotic and retinopathy phenotypes, with only 31 patients exhibiting both. The

four phenotypes were significantly different with regard to age, gender, smoking, body mass index, cardiac parameters, medical history, renal function and total cholesterol level.

3.4. Associations of atherosclerotic or retinopathy phenotypes with outcomes

The impact of atherosclerotic or retinopathy phenotype on coronary, cerebrovascular and renal related mortalities was tested by Kaplan Mayer curves (Figs. 1 and 2). The survival probabilities of patients with atherosclerotic phenotype were worse than those with retinopathy phenotype with regard to fatal MI and coronary related deaths. On the contrary, patients with retinopathy

Table 2
Multivariate cox regression analyses.

	Fatal myocardial infarction		Fatal stroke		Renal related death	
	HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
Multivariate model 1						
MBP (+10 mmHg)	1.05 [0.95–1.16]	0.356	1.21 [1.09–1.35]	<0.001	1.16 [1.04–1.29]	0.010
ATS 1 vs. ATS 0	1.56 [0.92–2.64]	0.100	1.30 [0.78–2.19]	0.314	1.16 [0.65–2.09]	0.615
ATS 2 vs. ATS 0	2.26 [1.21–4.23]	0.011	0.85 [0.39–1.86]	0.684	1.86 [0.95–3.66]	0.072
Multivariate model 2						
PP (+10 mmHg)	1.10 [1.00–1.19]	0.040	1.07 [0.98–1.17]	0.149	1.07 [0.98–1.17]	0.110
ATS 1 vs. ATS 0	1.57 [0.93–2.65]	0.092	1.45 [0.87–2.42]	0.155	1.29 [0.72–2.33]	0.389
ATS 2 vs. ATS 0	2.14 [1.14–4.04]	0.018	0.79 [0.36–1.75]	0.565	1.78 [0.90–3.53]	0.097
Multivariate model 3						
MBP (+10 mmHg)	1.05 [0.94–1.18]	0.390	1.17 [1.04–1.31]	0.008	1.13 [1.01–1.28]	0.048
Retinopathy I/II vs. 0	1.42 [0.80–2.51]	0.226	1.65 [0.81–3.37]	0.171	1.02 [0.50–2.10]	0.948
Retinopathy III/IV vs. 0	1.05 [0.49–2.24]	0.905	2.29 [1.00–5.50]	0.050	1.22 [0.53–2.83]	0.636
Multivariate model 4						
PP (+10 mmHg)	1.12 [1.02–1.23]	0.017	1.02 [0.93–1.13]	0.634	1.06 [0.97–1.16]	0.223
Retinopathy I/II vs. 0	1.47 [0.84–2.55]	0.177	1.99 [0.99–4.00]	0.054	1.19 [0.59–2.40]	0.621
Retinopathy III/IV vs. 0	0.98 [0.48–2.01]	0.952	3.35 [1.52–7.38]	0.003	1.59 [0.74–3.44]	0.223

HR, hazard ratio; MBP, mean blood pressure; ATS, atherosclerosis score; PP, pulse pressure.

All models adjusted for age, gender, previous cardiovascular diseases, glomerular filtration rate, body mass index, diabetes, smoking status and antihypertensive treatment. In addition to these variables, other specific variables were included: MBP and ATS for model 1, PP and ATS for model 2, MBP and retinopathy for model 3, PP and retinopathy for model 4.

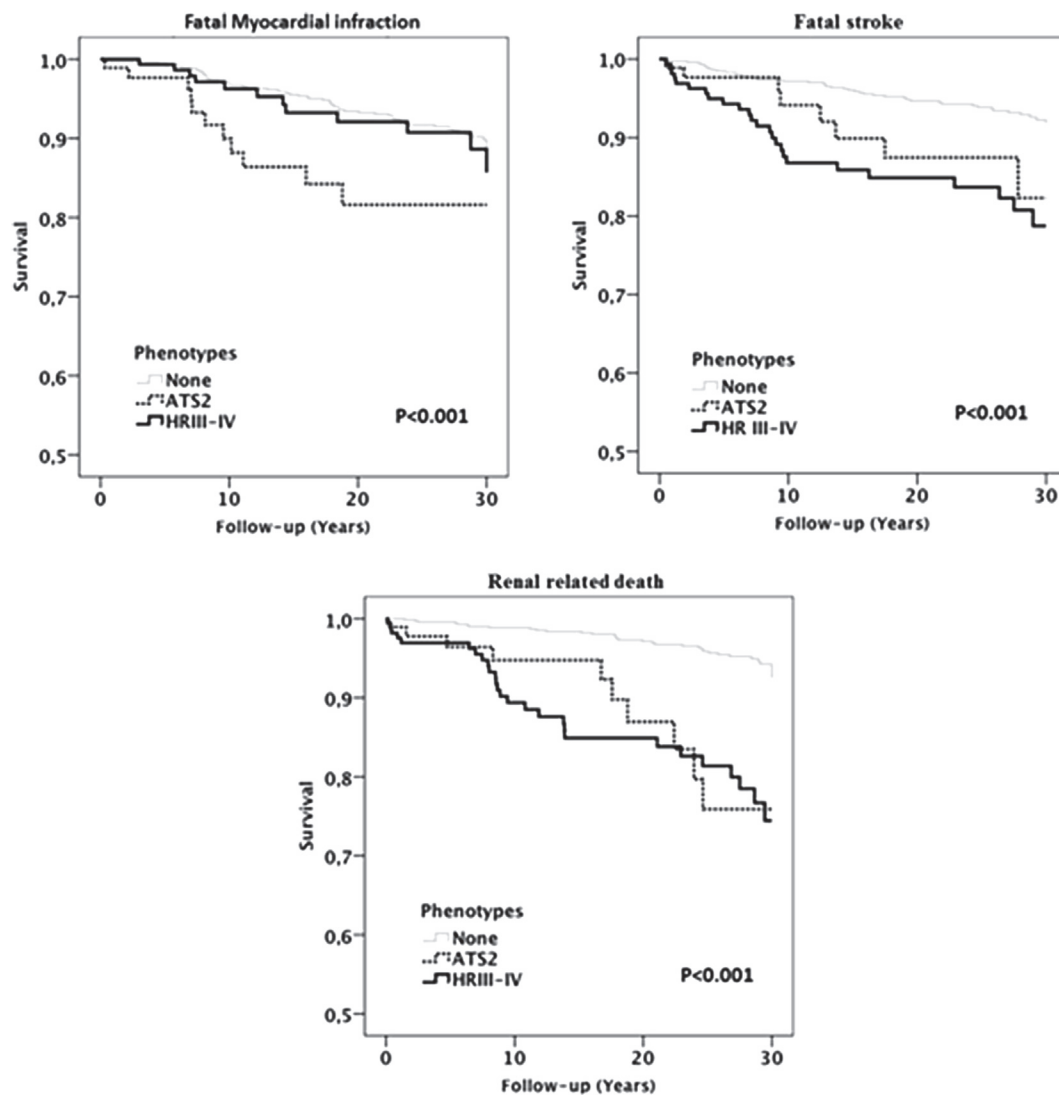


Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves according to atherosclerotic or retinopathy phenotype on coronary- and cerebrovascular-related mortalities. ATS 2, moderate or severe atherosclerosis; HR III–IV, hypertensive retinopathy grade III–IV.

phenotype had higher mortality by fatal stroke or cerebrovascular related deaths than those with atherosclerotic phenotype. The situation was less straightforward for renal related deaths, with both phenotypes being associated with the latter.

4. Discussion

The present study thoroughly investigated the relationship between the various components of both vascular damage and BP on specific cardiovascular endpoints. Although hypertension is a risk factor for MI, aortic remodeling appeared to be more directly associated with MI than BP levels within hypertensive patients. This represents a major difference with the 2 other vascular endpoints, i.e. those related to brain and kidney, which were mainly associated with BP levels and to small vessel disease (for the brain). This could explain previous reports in which BP lowering did not achieve the same preventive efficacy for coronary events as that observed for cerebral or renal events [5]. These findings also provide two interesting stratifying clinical features that may help in implementing optimal preventive strategies.

MI and stroke are associated with important disabilities and

represent an enormous health burden worldwide, which makes prevention an absolute priority for all health care systems. Improving the understanding of the pathophysiology of these diseases beyond the simple BP effect is critical in implementing new preventive strategies as well as optimizing the use of those currently available. Evidences from the literature suggest that coronary events, albeit clearly triggered by hypertension, do not share the same relationship with BP as other cardiovascular events such as stroke [5]. Taking into account vessel dynamics is probably critical in understanding this relationship coupled to the fact that small and large vessels, despite their permanent cross-talk [8], likely play a different role in coronary, cerebrovascular and renal damages. Nevertheless, the BP/vascular interaction on the risk of these different cardiovascular endpoints has not been clearly addressed within the same study and these outcomes are moreover typically merged within a single “cardiovascular morbi-mortality endpoint”.

4.1. Determinants of coronary mortality

Coronary epicardic vessels are in close proximity to the aorta

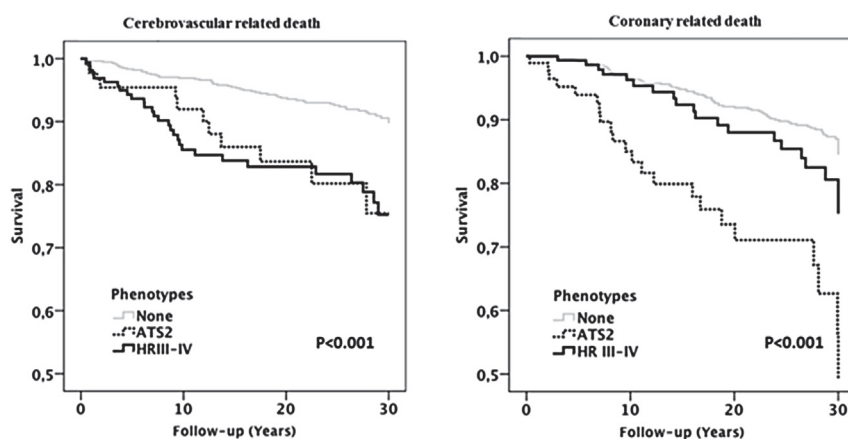


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves for cerebrovascular death and coronary related death. ATS 2, moderate or severe atherosclerosis, HR III–IV, hypertensive retinopathy grade III–IV.

and are thus directly affected by aortic pulsatility. In addition, they have an important role in buffering the reversed systolic flow from small intramuscular (intramyocardial) vessels [16]. Our data show that both ATS/PP are tightly linked to the risk of MI and more generally to the risk of death by coronary diseases. ATS may of course reflect the atherosclerotic burden at the level of the coronary tree thus explaining its link with MI. However, ATS may also reflect a specific role of aortic stiffening on coronary events. Indeed, previous studies have shown an association between aortic calcifications and even aortic atherosclerosis with increased stiffness [17,18] and it is likely that the ATS score observed herein is associated with stiffening in accordance with its association with PP. Interestingly, Aboyans et al. reported a poorer prognosis when aortic atherosclerosis was proximal (i.e. at the aortic level) than distal, thus suggesting a specific pathological mechanism that may indeed be due to its consequences on stiffening [19]. This latter hypothesis is congruent with the present results since in addition to ATS, PP (which is an accepted surrogate of stiffness) was also a predictor of the risk of MI. This is also in accordance with a recent meta-analysis confirming that PWV was a strong predictor of coronary heart disease [13]. MI is a somewhat homogenous disease related to plaque rupture at the level of large epicardial vessels whereas aortic stiffness is associated with coronary artery disease severity [20,21]. In addition, local coronary compliance assessed by IVUS may favor plaque rupture [22]. It is conceivable that this local compliance is closely entwined with aortic stiffness and thus represents the link between aortic stiffness and MI. Aortic stiffening may indeed lead to an increased pulsatility transmission to the proximal aspect of the coronary artery especially if coronary stiffness is increased thus moving the mismatch more distally at the level of the plaque and increasing cyclic stretch, thereby favoring plaque rupture [23]. In addition to being a marker of stiffness, increased central PP pressure also has a deleterious effect in terms of coronary perfusion by decreasing central DBP [24]. On the contrary, small vessel disease, i.e. retinopathy, was found not to be predictive of coronary related deaths. Current data regarding the predictive value of retinopathy on coronary events are rather scarce and somewhat inconclusive [25,26]. Finally, MBP level was not predictive of MI which explains that solely lowering BP did not achieve the expected preventive benefit on this outcome [5].

4.2. Determinants of cerebrovascular mortality

The picture with regard to stroke is exactly the opposite with the duo MBP/small vessel disease driving the outcome. Stroke is an

heterogeneous condition which encompasses hemorrhagic and ischemic stroke mainly related to cardiac emboli, carotid plaque rupture, or small vessel disease [27]. Hypertension is a global risk factor of stroke and is specifically implicated in stroke related to small vessel disease, i.e. lacunar infarction and intracerebral hemorrhage. Indeed, cerebral small vessels are particularly exposed to sustained BP elevations which can be easily transmitted from the aorta to the low resistant cerebral vascular bed [28]. Pressure damages are mainly represented by loss of smooth muscle cells from the tunica media, deposition of fibro-hyaline material, narrowing of the lumen and thickening of the vessel wall [27]. Affected small arteries are then prone to rupture and thrombosis. Stroke related to small vessel disease are probably overrepresented in our cohort of severe hypertensive patients.

In our cohort, retinopathy is a predictive variable of fatal stroke. The association between retinopathy and stroke has been already described, particularly with small vessel disease related stroke [29,30]. Indeed, retinal circulation shares anatomical, physiological and embryological features with the cerebral circulation and suffers the same systemic damages related to hypertension [31,27].

Aortic atherosclerosis was not found here as a predictor of fatal stroke. Some studies have found an association between aortic stiffness and stroke, particularly lacunar infarction [32,33] but the evidence in favor of a predictive role of PWV on stroke is much less abundant than that for MI [34] with the situation often rendered complex by the fact that both endpoints are analyzed jointly in order to increase statistical power, hence precluding a precise analysis [35]. Henskens et al. [36] pointed out that an increased PWV was associated with cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. Yet, PWV is not free from bias as a marker of stiffness since it is highly heart rate and pressure dependent [37,38]; thus it may be difficult to dissociate what is due to pressure to what is due to stiffness *per se*; it may be indeed a particular strength of our atherosclerosis parameter to provide an index of aortic remodeling which is pressure-independent. Henceforth, it is conceivable that aortic remodeling could predict plaque rupture in vessels close to the aorta (coronary and carotid arteries). On the contrary, in small vessels distal to the aorta, pulsatility is probably dampened by the numerous arterial branchings at which point the mean BP level becomes the prevailing factor.

4.3. Determinants of renal related-mortality

Renal failure also appeared mainly due to high BP in the present study. This outcome should be considered with caution however

since it likely encompassed several different situations including some patients under dialysis who died from a cardiac event. Nonetheless, while renal related deaths might not have been recorded properly in some instances, it is very unlikely that patients in whom death certificates mentioned “renal death” were not experiencing either end stage renal disease or acute renal failure. As a consequence, although this outcome might only capture part of the renal events, it represents a very stringent renal failure variable that, from our viewpoint, could be of great value and novelty. The predictive value of MBP regarding renal death observed herein was in accordance with available literature [4]. Atherosclerosis appears to play a moderate role while retinopathy was not predictive at all. This is entirely consistent with the fact that the renal circulation shares certain key features with the cerebral circulation; in particular it is also a torrential circulation, functioning at low resistance and thus particularly exposed to varying pressure levels. Our results are also consistent with the fact that arterial stiffness may also exert some role on renal disease progression as recently reviewed by Safar et al. [39]. This involvement may be conceptualized by the fact that renal vasculature is closer to the aorta as opposed to cerebral circulation and thus is more dependent on its stiffness than the latter.

Overall the results herein show that cerebrovascular and renal related deaths are mainly driven by mean BP while coronary mortality is mainly driven by aortic remodeling. Such findings may reconcile epidemiology and disease prevention. Being a major BP disease, stroke is efficiently prevented by anti-hypertensive treatment as shown years ago by Collins and Peto [5]. This is also the case for renal disease since all anti-hypertensive treatments share the same preventive efficacy on renal outcome [40]. This is of course no longer the case in overt nephropathy, particularly when associated with proteinuria. By contrast, MI is less efficiently

prevented by lowering BP alone while treatments that have a vascular effect are usually more efficient [41].

5. Limitations

Although mortality was assessed in the present study, events adjudication relied on death certificates. This was probably accurate for fatal MI and fatal stroke but may have been less accurate for coronary and cerebrovascular related deaths. Nevertheless, the associations remained the same, in particularly regarding the “harmful duos” implicated. Another important aspect regarding the heterogeneity of the disease was the absence of type of stroke (i.e. ischemic vs. hemorrhagic). However, it should be noted that such homogeneity was also not addressed in many studies investigating the epidemiology of stroke and its relationship with aortic stiffness. Renal related deaths might also have been confounded by certain cardiac deaths that were not adequately coded.

No information was available regarding treatment during the follow-up period whereas it may have affected the outcome and its relationship with the vascular variables.

Finally, direct aortic stiffness was not assessed which precludes a firm conclusion. However, aortic calcifications and stiffness are intertwined, with PP reinforcing the consistency of the hypothesis.

This study has major strengths particularly the long duration of follow-up which allows gathering sufficient events to have the statistical power to address each event separately.

6. Clinical perspectives

In our study, we identified two clinical phenotypes that could be determined with a simple standardized hypertension workup including a fundoscopy and an evaluation of aortic remodeling

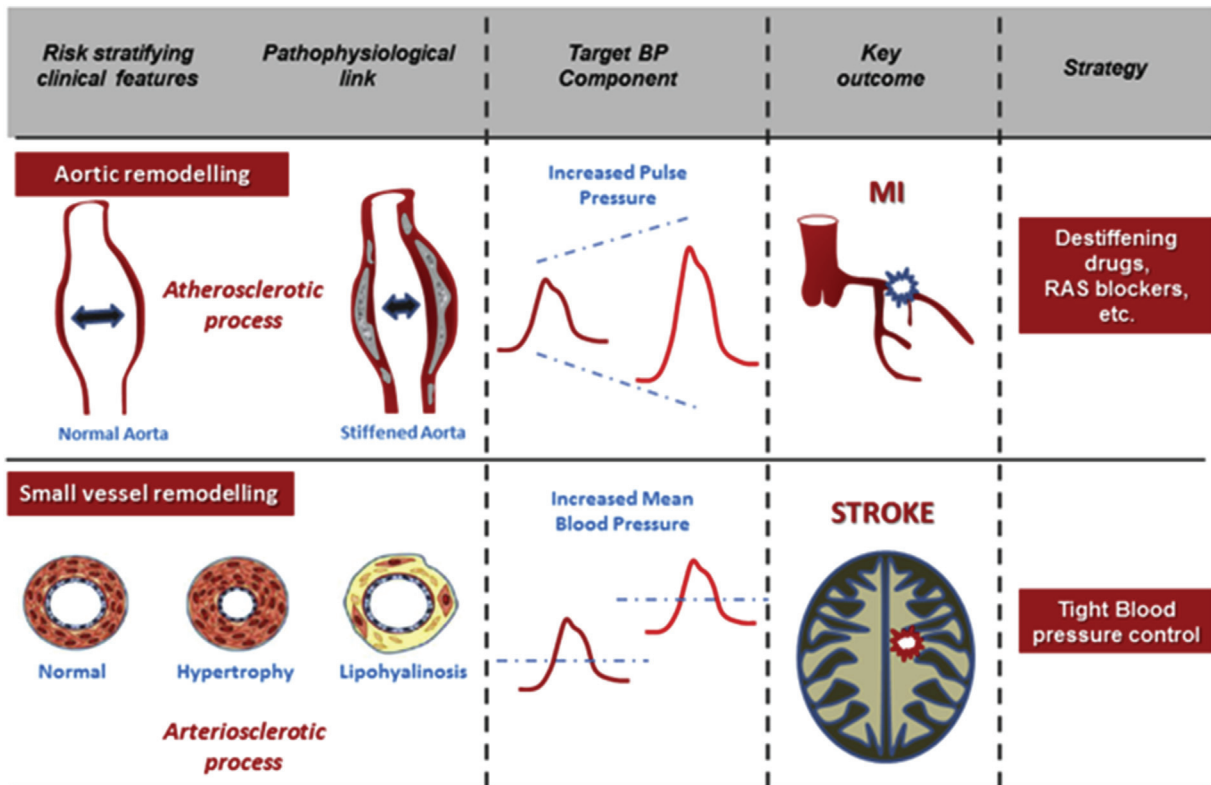


Fig. 3. Interaction of atherosclerotic and retinopathy phenotypes with outcomes and treatment strategy.

(whether it is anatomical or functional should be tested with modern approaches). Fig. 3 summarizes how each BP component interacts with atherosclerotic and retinopathy (small vessel disease) phenotypes in triggering different outcomes. This simplified conceptual framework paves the way for a more rational preventive strategy aimed at decreasing mean BP levels for stroke (and probably renal failure) in patients with a “retinopathy phenotype” and to promote new destiffening drugs for MI in patients with an “atherosclerosis phenotype”.

This is consistent with previously-suggested differential BP targets. With respect to rather “pure” BP disease such as brain and kidney injuries, an aggressive BP intervention with low BP target is widely recommended and has documented efficacy [4]. For MI prevention, a standard “target” is warranted while a lower target may be hazardous.

Finally, with regard to choice of drugs, the use of calcium channel blockers or thiazide may be the first choice in the retinopathy phenotype because of their superiority on stroke prevention. On the contrary, in less severe hypertensive but atherosclerotic patients, MI has to be efficiently prevented. While awaiting the availability of destiffening drugs [42], RAS blockers currently represent the first line drug [7]. This of course should be tested in large prospective trial.

This framework, if proven useful in other studies - mostly post-hoc analysis of clinical trials - may open a new avenue for personalized cardiovascular prevention in the field of hypertension.

7. Conclusions

Although tightly related to hypertension, MI, stroke and renal related deaths obey different pathophysiological mechanisms implying, in turn, various vascular remodeling, BP or both. This is likely explained by the specificity of each organ in terms of vascular features and circulatory physiology. It prompts us to seek vascular strategies to maximize coronary prevention in patients with an “atherosclerosis phenotype” whereas a strategy focused on MBP control might be more appropriate in patients with a “retinopathy phenotype”. This simple clinical framework could open a prospective avenue for personalized cardiovascular prevention in the field of hypertension.

Authors disclosure

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.011>.

References

- [1] E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George, et al., Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people, *Lancet* 383 (2014) 1899–1911.
- [2] S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, R. Collins, 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* 360 (2002) 1903–1913.
- [3] M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald, Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies, *BMJ* 338 (2009) b1665.
- [4] R.T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B.R. Hemmelgarn, et al., Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention, *Lancet* 382 (2013) 339–352.
- [5] R. Collins, R. Peto, S. MacMahon, et al., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context, *Lancet* 335 (1990) 827–838.
- [6] S. MacMahon, R. Peto, J. Cutler, 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* 335 (1990) 765–774.
- [7] C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti, Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses, *J. Hypertens.* 33 (2015) 1321–1341.
- [8] S. Laurent, M. Briet, P. Boutouyrie, Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension, *Hypertension* 54 (2009) 388–392.
- [9] P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar, et al., Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study, *Hypertension* 39 (2002) 10–15.
- [10] S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar, et al., Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients, *Hypertension* 37 (2001) 1236–1241.
- [11] T. Weber, J. Auer, M.F. O'Rourke, et al., Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease, *Circulation* 109 (2004) 184–189.
- [12] N. Girerd, L. Legedz, V. Paget, et al., Outcome associations of carotid-femoral pulse wave velocity vary with different measurement methods, *Am. J. Hypertens.* 25 (2012) 1264–1270.
- [13] Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred, et al., Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 636–646.
- [14] P.Y. Courand, H. Milon, G. Bricca, F. Khettab, P. Lantelme, Diastolic blood pressure, aortic atheroma, and prognosis in hypertension: new insights into a complex association, *Atherosclerosis* 233 (2014) 300–306.
- [15] N.M. Keightley, H.P. Wagneur, N.W. Barker, Some different types of essential hypertension: their course and prognosis, *Am. J. Med. Sci.* 268 (1974) 336–345.
- [16] Y.S. Chatzizisis, G.D. Giannoglou, Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: a vicious cycle, *Med. Hypoth.* 69 (2007) 349–355.
- [17] N.M. van Popele, D.E. Grobbee, M.L. Bots, et al., Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study, *Stroke* 32 (2001) 454–460.
- [18] P. Lanzer, M. Boehm, V. Sorribas, et al., Medial vascular calcification revisited: review and perspectives, *Eur. Heart J.* 35 (2014) 1515–1525.
- [19] V. Aboyans, I. Desormais, P. Lacroix, J. Salazar, M.H. Criqui, M. Laskar, The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 898–903.
- [20] Z. Xiong, C. Zhu, Z. Zheng, et al., Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score, *J. Atheroscler. Thromb.* 19 (2012) 970–976.
- [21] C.S. Liu, C.I. Li, C.M. Shih, et al., Arterial stiffness measured as pulse wave velocity is highly correlated with coronary atherosclerosis in asymptomatic patients, *J. Atheroscler. Thromb.* 18 (2011) 652–658.
- [22] A.J. White, S.J. Duffy, A.S. Walton, et al., Compliance mismatch between stenotic and distal reference segment is associated with coronary artery disease instability, *Atherosclerosis* 206 (2009) 179–185.
- [23] M.E. Safar, J. Blacher, P. Jankowski, Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 218 (2011) 263–271.
- [24] C. Stefanadis, J. Dernellis, E. Tsiamis, et al., Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease, *Eur. Heart J.* 21 (2000) 390–396.
- [25] B.B. Duncan, T.Y. Wong, H.A. Tyroler, C.E. Davis, F.D. Fuchs, Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men, *Br. J. Ophthalmol.* 86 (2002) 1002–1006.
- [26] T.Y. Wong, R. Klein, A.R. Sharrett, et al., Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study, *JAMA* 287 (2002) 1153–1159.
- [27] L. Pantoni, Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges, *Lancet Neurol.* 9 (2010) 689–701.
- [28] M.F. O'Rourke, M.E. Safar, Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy, *Hypertension* 46 (2005) 200–204.
- [29] H. Yatsuya, A.R. Folsom, T.Y. Wong, et al., Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Stroke* 41 (2010) 1349–1355.
- [30] R.I. Lindley, J.J. Wang, M.C. Wong, et al., Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study, *Lancet Neurol.* 8 (2009) 628–634.
- [31] T.Y. Wong, P. Mitchell, Hypertensive retinopathy, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 2310–2317.
- [32] P. Wohlfahrt, A. Krajcoviechova, M. Jozifova, et al., Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors, *J. Hypertens.* 32 (2014) 1097–1103 (discussion 1103).
- [33] A. Tuttolomondo, R. Di Sciacca, D. Di Raimondo, et al., Arterial stiffness indexes in acute ischemic stroke: relationship with stroke subtype, *Atherosclerosis* 211 (2010) 187–194.
- [34] S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot, et al., Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension, *Stroke* 34 (2003) 1203–1206.
- [35] G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan, et al., Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study, *Circulation* 121 (2010) 505–511.
- [36] L.H. Henskens, A.A. Kroon, R.J. van Oostenbrugge, et al., Increased aortic pulse

- wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients, *Hypertension* 52 (2008) 1120–1126.
- [37] I.B. Wilkinson, S.A. Fuchs, I.M. Jansen, et al., Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis, *J. Hypertens.* 16 (1998) 2079–2084.
- [38] P. Lantelme, C. Mestre, M. Lievre, A. Gressard, H. Milon, Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment, *Hypertension* 39 (2002) 1083–1087.
- [39] M.E. Safar, G.E. Plante, A. Mimran, Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney, *Am. J. Hypertens.* (2015) 561–569.
- [40] M. Rahman, C.E. Ford, J.A. Cutler, et al., Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7 (2012) 989–1002.
- [41] S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies, G. Dagenais, Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 145–153.
- [42] M.E. Safar, De-stiffening drug therapy and blood pressure control, *Integr. Blood Press Control* 3 (2010) 1–9.

b) Approche biomécanique par mise au point d'une méthode de mesure de la vitesse de l'onde de pouls coronaire (publication 2)

Development of Coronary Pulse Wave Velocity: New Pathophysiological Insight Into Coronary Artery Disease.

Harbaoui B, Courand PY, Cividjian A, Lantelme P

J Am Heart Assoc. 2017 Feb 2;6(2).

Hypothèse : Il pourrait exister un lien entre rigidité coronaire et complication de plaque d'athérome. Un moyen de mesure de la rigidité coronaire est nécessaire mais non disponible en routine clinique. Quelques études ont décrit la compliance ou la distensibilité coronaire en IVUS (185,207-209). Cette approche est intéressante mais limitée en raison de la résolution de l'IVUS, des mouvements du cœur, du caractère très focal de la compliance mesurée et de l'absence de mesure précise de la pression artérielle locale instantanée.

Objectif : Développer une technique de mesure de la vitesse de l'onde de pouls coronaire.

Population, Méthodes : Nous avons étudié des patients coronariens stables et instables chez qui une mesure du gradient de pression trans-sténotique par guide de pression a été réalisée.

Comme explicité précédemment, la vitesse de l'onde de pouls est égale au temps que met l'onde de pouls pour parcourir un segment d'artère tel qu'expliqué sur la figure 26.

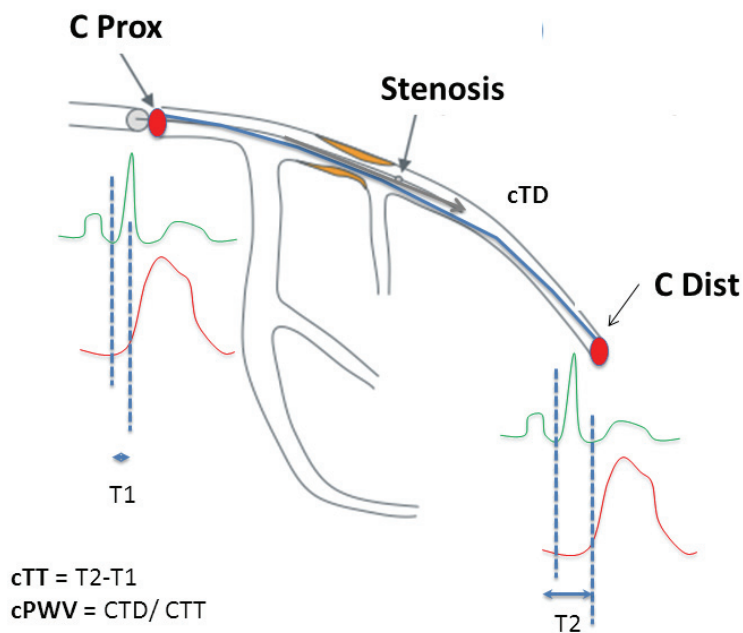


Figure 26: Illustration du principe de mesure de la VOP coronaire dans l'artère interventriculaire antérieure.

Les délais ECG-pied de l'onde de pression ($T1$ and $T2$) sont enregistrés successivement au niveau distale ($cDist$) et proximale ($cProx$). Le temps de transit (cTT) et la distance (cTD) permettent le calcul de la VOP coronaire ($cPWV$).

Il existe différentes façons de déterminer la VOP, la méthode « foot to foot » étant la plus connue car utilisée pour la VOP carotido-fémorale. Dans le cas d'une artère coronaire, cette méthode « foot to foot » semble difficile à réaliser car la longueur de l'artère coronaire est courte (<13 cm pour une artère interventriculaire en général) et par conséquent le délai ou temps de transit de l'onde de pouls l'est également (figure 27).

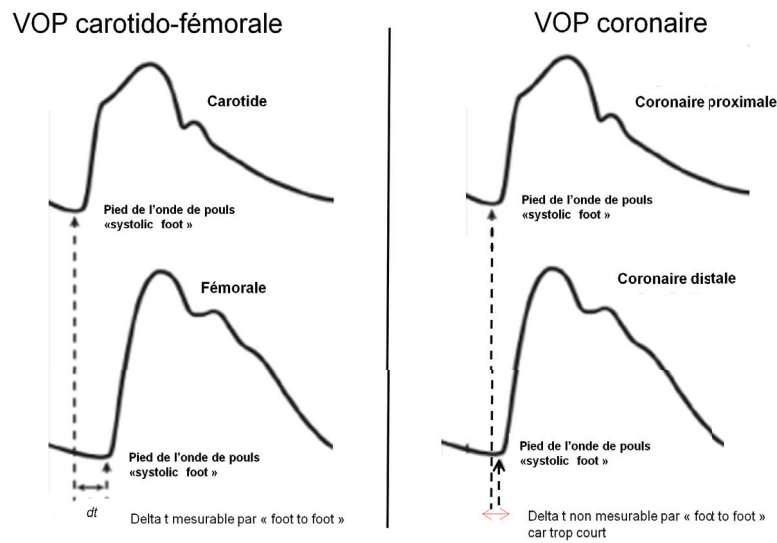


Figure 27 : Principe de la méthode « foot to foot »

Le pied de l'onde de pression est repéré à chaque site de mesure, carotide et fémorale pour la VOP carotido-fémorale et coronaire proximale et distale pour la VOP coronaire. Le temps de transit de l'onde de pouls (dt) est mesurable pour la VOP carotido-fémorale mais pas pour la VOP coronaire car ce délai est trop court et la détermination précise du pied de l'onde de pression est difficile.

Les principales difficultés résidaient dans la possibilité de mesurer des deltas de temps très faibles de l'ordre de quelques millisecondes et de pouvoir évaluer précisément la longueur du segment d'artère coronaire évalué. Nous nous sommes basés sur le traitement des signaux de pression artérielle intra-coronaire bruts, en récupérant le signal via un guide de pression classique. Nous avons ré-échantillonné à 2000Hz afin d'avoir une résolution temporelle suffisante (0.05 msec). Nous avons donc essayé via d'autres méthodes, en passant par la dérivée première puis seconde de l'onde de pouls. L'analyse du signal de l'onde de pouls était rendu difficile par la présence d'une forme anormale du pied de l'onde au niveau distal de l'artère

coronaire. Nous avons interprété cette déformation comme un artefact lié à la contraction myocardique pouvant créer une onde réfléchie.

Résultats : Mise au point d'un algorithme basé sur la reconnaissance de forme de l'onde dicrote permettant la mesure de la VOP sur 71 artères coronaires chez 49 patients. Les VOP coronaires mesurées étaient en moyenne de 10.3 ± 6.1 m/s. Les patients présentant un syndrome coronaire aigu avaient des VOP coronaires plus basses témoignant d'artères coronaires plus souples que les patients présentant une coronaropathie stable 7.6 ± 3 vs 11.5 ± 6.4 m/s; $p=0.02$. L'implantation d'un stent dans l'artère coronaire entraînait une augmentation de la VOP coronaire.

Conclusion, discussion : La mesure de la rigidité des artères coronaire est possible par détermination de la VOP coronaire. Celle-ci nécessite un guide pression et un algorithme dédié. La VOP coronaire a été initialement décrite chez l'animal (210,211). Chez l'homme, elle n'a jamais été décrite dans une étude clinique, seulement dans des études méthodologiques de faible effectif (212-214). Dans notre étude, les patients présentant un syndrome coronaire aigu avaient des artères coronaires moins rigides ; ces caractéristiques sont semblables à celles des plaques à risques décrites plus haut dans cette thèse.

Perspectives : Cette étude pilote ouvre de nombreuses perspectives de recherche qui seront développées dans le chapitre perspectives. L'algorithme de mesure de cette VOP coronaire a été breveté avec le soutien des Hospices Civils de Lyon et de l'Université Claude Bernard Lyon I.

Development of Coronary Pulse Wave Velocity: New Pathophysiological Insight Into Coronary Artery Disease

Brahim Harbaoui, MD, MS; Pierre-Yves Courand, MD, PhD; Andrei Cividjian, PhD; Pierre Lantelme, MD, PhD

Background—Although aortic stiffness assessed by pulse wave velocity (PWV) is a strong predictor of coronary artery disease, the significance of local coronary stiffness has never been tackled. The first objective of this study was to describe a method of measuring coronary PWV (CoPWV) invasively and to describe its determinants. The second objective was to assess both CoPWV and aortic PWV in patients presenting with acute coronary syndromes or stable coronary artery disease.

Methods and Results—In 53 patients, CoPWV was measured from the delay in pressure wave and distance traveled as a pressure wire was withdrawn from the distal to the proximal coronary segment. Similarly, aortic PWV was measured invasively when the wire was pulled across the ascending aorta; carotid–femoral PWV was also measured noninvasively using the SphygmoCor system (AtCor Medical). Mean CoPWV was 10.3 ± 6.1 m/s. Determinants of increased CoPWV were fractional flow reserve, diastolic blood pressure, and previous stent implantation in the recorded artery. CoPWV was lower in patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease (7.6 ± 3 versus 11.5 ± 6.4 m/s; $P=0.02$), and this persisted after adjustment for confounders. In contrast, aortic stiffness, assessed by aortic and carotid–femoral PWV, did not differ significantly.

Conclusions—CoPWV seems associated with acute coronary events more closely than aortic PWV. High coronary compliance, whether per se or because it leads to a distal shift in compliance mismatch, may expose vulnerable plaques to high cyclic stretch. CoPWV is a new tool to assess local compliance at the coronary level; it paves the way for a new field of research. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004981. DOI: 10.1161/JAHA.116.004981.)

Key Words: acute coronary syndromes • aortic stiffness • compliance • coronary artery • fractional flow reserve • plaque rupture • pulse wave velocity • stiffness

Vascular stiffness plays an important role in the pathophysiology of cardiovascular events.^{1,2} Aortic pulse wave velocity (AoPWV), a marker of large artery stiffness, is a strong predictor of coronary artery disease (CAD),³ probably because aorta conveys pulsatility to coronary vessels. The close proximity of the aorta and small arteries fuels permanent cross-talk between them.⁴ Nevertheless, because of their different biomechanistic properties, a stiffness gradient is usually observed between the aorta and the peripheral

arteries, leading to areas of compliance mismatch. These areas induce wave reflection, which is critical to reduce downstream pulsatility.⁵ Consequently, local coronary compliance should differ from aortic compliance and may be more relevant for predicting plaque rupture.⁶ However, the impact of local coronary stiffness on acute coronary events has never been studied. This is most likely because appropriate tools for assessing coronary stiffness are currently lacking.

Some attempts have been made to assess local coronary compliance surrounding a plaque using intravascular ultrasound,⁷ but a global appraisal of vessel biomechanics may be more appropriate. Arterial compliance is widely assessed by measuring the speed of the pressure wave across a particular segment. This approach, known as pulse wave velocity (PWV) measurement, has been used primarily for large vessels and is currently considered the gold standard to determine aortic stiffness.⁸ Some previous attempts have been made to assess coronary PWV (CoPWV) in animal studies⁹ and methods papers.^{10,11} However, the approaches used raise important methodological issues that preclude use in routine practice.¹² The objectives of the present study were to propose a method of CoPWV measurement that could be implemented easily during a standard coronary angiogram, allowing for

From the Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence Center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (B.H., P.-Y.C., A.C., P.L.); CREATIS, CNRS UMR5220, INSERM U1044, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, France (B.H., P.-Y.C., P.L.).

Correspondence to: Pierre Lantelme, MD, PhD, Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004, Lyon, France. E-mail: pierre.lantelme@chu-lyon.fr

Received November 2, 2016; accepted December 6, 2016.

© 2017 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley Blackwell. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

description of determinants, and to compare coronary and aortic compliance with respect to the patient's clinical status (ie, with acute coronary syndrome [ACS] or stable CAD).

Methods

Patients and Study Design

Patients with an ACS or stable CAD undergoing a standard coronary angiogram at the Croix-Rousse Hospital (Lyon, France) with an indication for fractional flow reserve (FFR) measurement were included in the study. The indication for FFR was based on the visual estimate of the stenosis percentage of diameter reduction ($\geq 50\%$). ACS was defined by usual clinical, ECG, and troponin criteria. Stable CAD indicated stable angina or silent ischemia presenting a stenosis $\geq 50\%$ on at least 1 coronary artery. Exclusion criteria were age < 18 years, valvular heart disease, or the presence of decompensated heart failure. Risk factors, history of CAD or peripheral artery disease, left ventricular ejection fraction, and ongoing pharmacologic medication were obtained from the patients' medical files. Renal function was calculated according to the Modification of Diet in Renal Disease formula. Conventional blood pressure (BP) and carotid–femoral PWV were measured just before the coronary angiogram. Three BP measurements, obtained at 1-minute intervals in a reclining position after 5 minutes of rest, were averaged. Carotid–femoral PWV was measured next with a Sphygmocor device (AtCor Medical); a 0.8 scaling factor was applied to the carotid–femoral distance, as described previously.¹³

CoPWV was assessed with the ECG signal and the local pressure wire signal using a computerized algorithm in all coronary arteries undergoing FFR measurement. CoPWV was reassessed during the same procedure in a subset of patients after intracoronary injection of adenosine to evaluate CoPWV reproducibility—this short-acting drug is not expected to have any sustained effect on wave speed in humans¹²—and in a second subset of patients treated with percutaneous coronary intervention, to assess the effect of stenting as a way to validate our measurement.

Aortic PWV (AoPWV) was measured invasively using the same methodology. The study protocol received ethics committee approval (Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV). All participants gave written informed consent to participate.

Invasive Pressure and ECG Recordings

A 0.014-mm pressure guidewire (PressureWire Aeris; St. Jude Medical) was introduced via a 5F or 6F guiding catheter. ECG (Philips) and invasive BP waveforms were acquired using RECAN software (Alpha2) via an analog/digital acquisition

board (KUSB-3100; Keithley-Tektronix) at 500 Hz. CoPWV was assessed with asynchronous recordings of the ECG–BP delay at 2 different sites of the coronary segment to determine the propagation time of the pressure wave (Figure 1). Synchronized BP and ECG signals were recorded for 1-minute periods at the coronary proximal and distal levels.

The distance between the 2 positions (coronary travel distance), was assumed to be equal to the elongation of the external part of the catheter after pull-back (distal to proximal). The latter was measured with a millimeter-precision ruler (Figure 1).

Pressure, ECG Analysis, and Invasive PWV Assessment

Data analysis was performed offline using an automated customized procedure with RECAN software. To improve time resolution, the signals were resampled at 2000 Hz after interpolation using cubic splines. R wave was detected for each cardiac cycle from the ECG signal using a template-matching method after memorizing an averaged R-wave shape. The onset time of the BP rise was calculated for each cardiac cycle by adapting the intersecting tangents method,¹⁴ as described later. When the catheter was in the proximal position, onset time was calculated as the intersection of the tangent to the BP wave at the time corresponding to the peak of the BP derivative with the horizontal line passing through

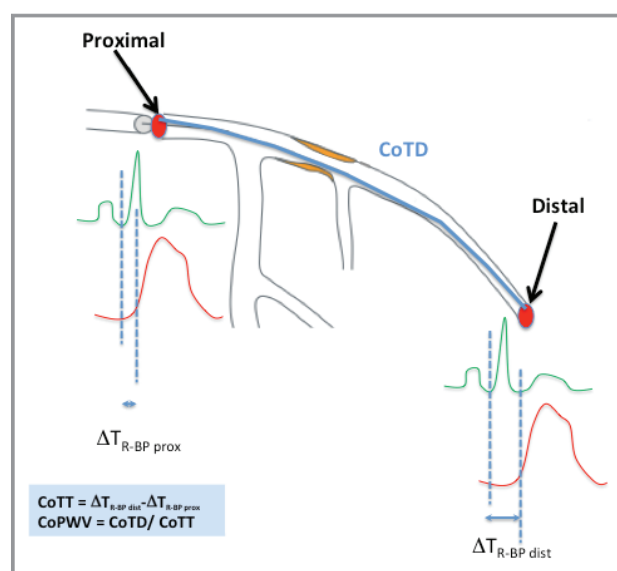


Figure 1. Illustration of the principle of coronary pulse wave velocity (CoPWV) measurement in the left descending artery. ECG–blood pressure delays (T_{R-BP}) are recorded successively at the distal ($T_{R-BP \text{ dist}}$) and proximal ($T_{R-BP \text{ prox}}$) sites. Coronary travel time (CoTT) and coronary travel distance (CoTD) allow the calculation of CoPWV.

the preceding diastolic BP (DBP) (Figure 2). When the catheter was in the distal position, the detection of onset time of the BP rise was more difficult because of a frequent premature pressure increase that impeded accurate application of the intersecting-tangents method (Figure 2). For both proximal and distal positions, a recomposed signal was

created that was equal to 0 everywhere except for the period of ± 10 ms centered on the onset time of BP rise, when this recomposed signal was equal to the averaged R-wave shape used to detect the R wave for each cardiac cycle (Figure 3A). A cross-correlation between the ECG and this recomposed signal was performed to calculate the delay between the R

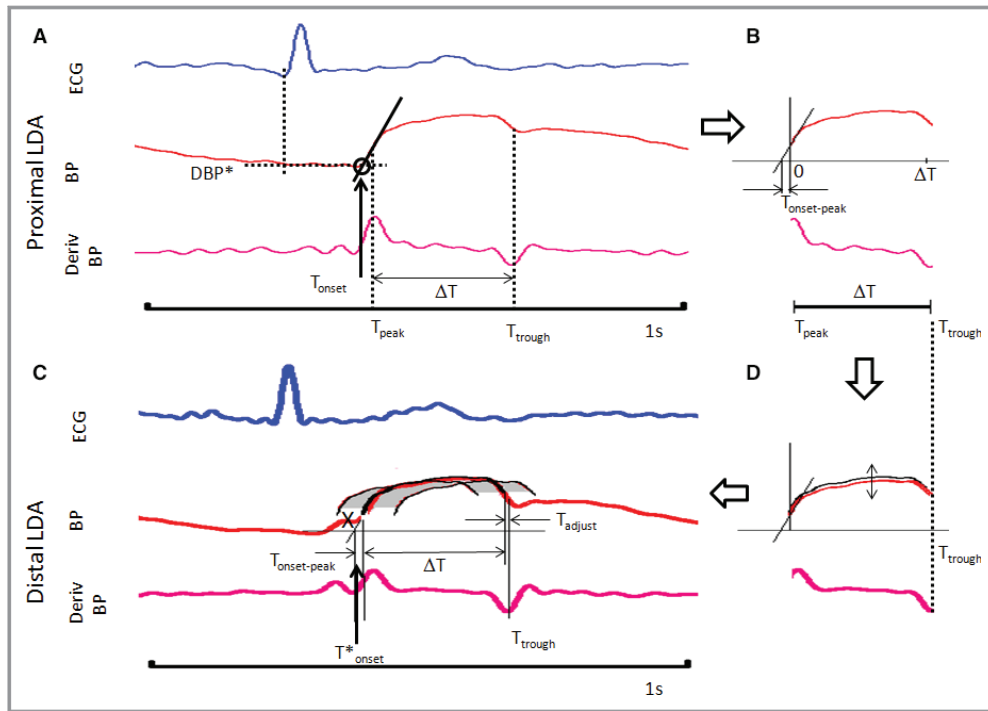


Figure 2. Detection of onset time of the blood pressure (BP) rise in the proximal and the distal positions of a coronary artery. A, For each cardiac cycle, the peak corresponding to the pressure rise and the trough corresponding to the diastolic notch were detected in the first derivative of the BP at the times T_{peak} and T_{trough} , respectively. When the catheter was in the proximal position, the onset time (T_{onset}) of the BP rise was calculated for each cardiac cycle as the intersection of the tangent to the BP wave at T_{peak} , with the horizontal line passing through the preceding diastolic BP (DBP). To avoid the effect of microcirculation on the DBP, an extrapolated value (DBP*) was used, being equal to the value of the BP at the moment just before the onset of the R wave. B, A normalized BP wave was calculated for each cardiac cycle between T_{peak} and T_{trough} by subtracting from each BP sample the value of the preceding extrapolated DBP*. The average of all normalized BP waveforms in the proximal position resulted in an averaged normalized waveform of duration: $\Delta T = T_{trough} - T_{peak}$ (time interval: $[0; \Delta T]$). The intersection of the tangent to the averaged normalized BP wave at time $t=0$ with the axis of abscissa was considered the averaged delay $T_{onset-peak}$ between T_{onset} of the BP and the peak of the pressure derivative. C, The averaged normalized waveform computed in the proximal position was superimposed on the normalized BP waveform of each cardiac cycle in the distal position by rescaling amplitude and synchronizing the last sample of the averaged waveform with the diastolic notch time (T_{trough}) of the pressure waveform in the distal position. D, The root mean square error (RMSE) was calculated between the 2 superimposed waveforms. The averaged normalized waveform was shifted sample by sample with an interval of $(-10; +10)$ ms to obtain a minimum value of the RMSE (time shift corresponding to the minimum of the RMSE [T_{adjust}]). Thus, the estimated onset time of the pressure rise for each cardiac cycle in the distal position is as follows: $T_{onset}^* = T_{trough} - \Delta T + T_{adjust} + T_{onset-peak}$. At 5 ms before T_{onset}^* , if the value of the BP ("X" on the BP trace) was lower than the extrapolated DBP*, T_{onset} of the pressure rise was obtained using the intersection of the tangent to the BP at T_{onset}^* with the horizontal line passing through the estimated DBP*. At 5 ms before T_{onset}^* , if the value of the BP was higher than the extrapolated DBP*, we considered that an artifactual premature pressure increase occurred before the pressure rise, and the tangent intersection method was not applicable, as it gave unreliable results: In this case, T_{onset} of the pressure rise was the estimated as T_{onset}^* . LDA indicates left descending artery.

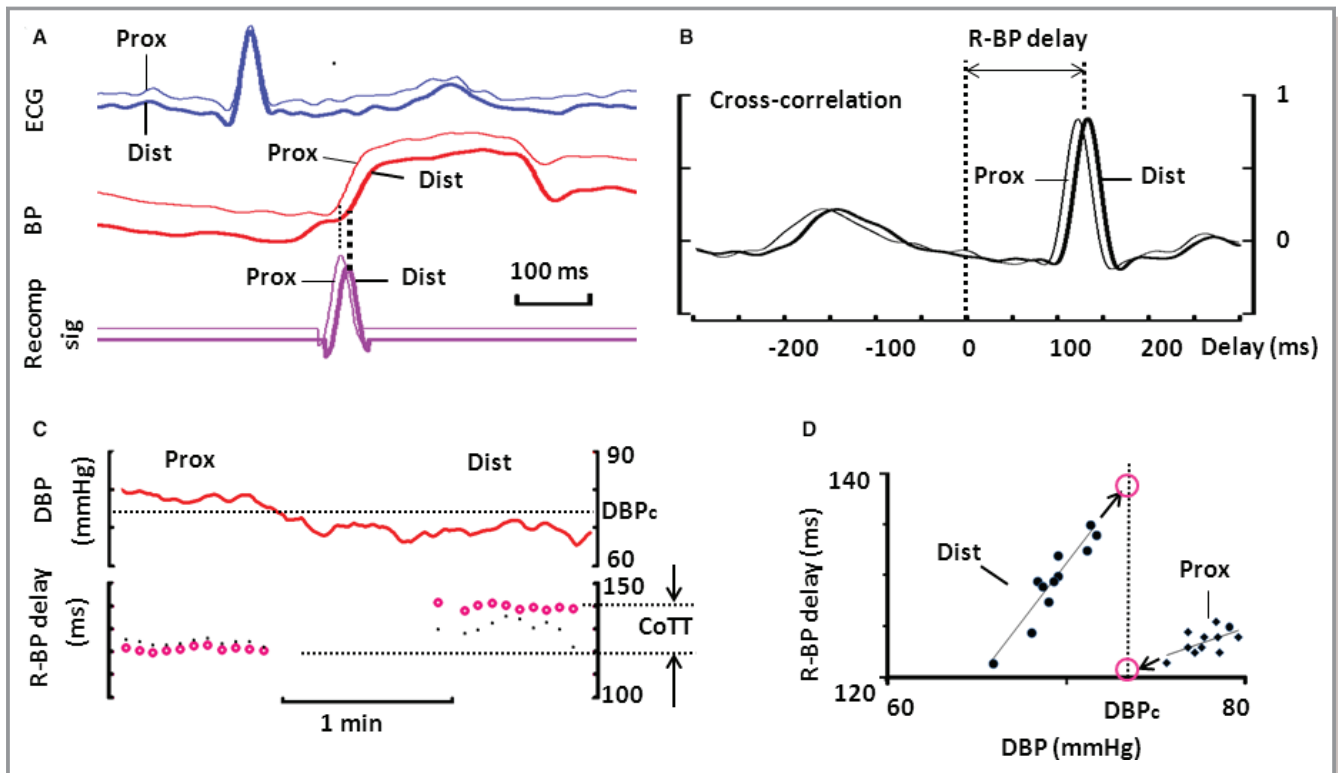


Figure 3. Delay between proximal and distal blood pressure (BP) wave fronts. A, Superimposed ECG, BP, and recomposed ECG signal for proximal and distal left descending artery (LDA), triggered by the R wave. The recomposed ECG signal was equal to the averaged R wave shape at the onset of the BP rise and zero elsewhere. B, Normalized cross-correlation between ECG and recomposed ECG signal in (A) for a ± 300 ms shift range. The peak of the cross-correlation function corresponds to the delay between the R wave and the onset of the BP wave (R-BP delay). C, Time series of diastolic BP (DBP) and R-BP delays for adjacent periods containing 5 consecutive cardiac cycles in proximal and distal LDA. Both raw (dots) and extrapolated (open circles) R-BP delay time series are shown. The delay that the pressure wave needs to propagate from the proximal to the distal location (CoTT) is the difference of averaged extrapolated R-BP delays (arrows). D, Extrapolation of R-BP delay time series for a common DBP (DBP_c; mean of proximal and distal DBP), using linear regression curves between R-BP delay and DBP. CoTT indicates coronary travel time; Dist, distal; Prox, proximal; Recomp, recomposed ECG signal.

wave and the onset of BP rise (R-BP delay). The cross-correlation function was applied for adjacent periods containing 5 consecutive R waves to smooth the influence of respiratory hemodynamic fluctuations. The maximum of this cross-correlation function corresponded to an averaged R-BP delay for the 5 consecutive R waves (Figure 3B). Computing of the cross-correlation function on adjacent groups of 5 consecutive R waves resulted in time series of R-BP delays ΔT_{R-BP} (Figure 3C). DBP was also averaged on 5 consecutive cardiac cycles, resulting in averaged DBP time series. A linear relationship was apparent in most patients between ΔT_{R-BP} and associated DBP time series for both proximal and distal positions (Figure 3D). Given this linear relationship, the time ΔT_{R-BP} series was extrapolated for a common DBP that was the mean of the proximal and distal DBPs (Figure 2). The extrapolated time series (ΔT_{R-BP}^*) was averaged for all 1-minute measurement periods in the proximal position ($\text{Avg}\Delta T_{R-BP}^*_{\text{prox}}$) and in the distal position ($\text{Avg}\Delta T_{R-BP}^*_{\text{dist}}$). The pulse wave front propagated from proximal to distal

positions during the coronary travel time (CoTT) calculated as follows:

$$\text{CoTT} = \text{Avg}\Delta T_{R-BP}^*_{\text{dist}} - \text{Avg}\Delta T_{R-BP}^*_{\text{prox}}$$

CoPWV was calculated as coronary travel distance/CoTT and was expressed in m/s. For AoPWV measurement, the ECG-pressure delays were measured while the wire was at the level of the valsalva sinus and at the inlet of the brachiocephalic artery. As for CoPWV, the length of the wire externalized from the catheter when withdrawn from the distal to proximal positions represents the travel distance.

Statistical Analysis

Quantitative variables are summarized as mean \pm SD or numbers and percentages, as appropriate. Owing to a skewed distribution of CoPWV and AoPWV, a logarithmic transformation was performed before the statistical analysis. The

reproducibility of CoPWV was assessed using an intraclass correlation coefficient. Determinants of CoPWV and AoPWV were assessed by multivariable linear regression including univariate determinants in the model with $P < 0.05$. Of note, conventional BP measurement was used for all statistical analyses. A paired Student t test was used to assess the

effect of stenting within the same patients. Patients with an ACS or stable CAD were compared using the chi-square test, Fisher exact test, or the unpaired t test, as appropriate. Pearson correlation was used for comparing CoPWV and Aortic PWV. For CoPWV comparison, available measurements (1–3 measurements per patient, depending on the number of

Table 1. Patient Characteristics

Variable	All Patients (n=49)	Patients With Stable CAD (n=33)	Patients With ACS (n=16)	P Value*
Demographic characteristics				
Age, y	63.6±10.5	66.3±9.2	57.9±11.5	0.008
Men	39 (79.6)	24 (72.7)	15 (93.8)	0.14
Smoker	32 (65.3)	21 (63.6)	11 (68.8)	0.72
BMI, kg/m ²	27.3±5.4	28.3±6.0	25.2±3.3	0.06
Cardiac variables				
Heart rate, bpm	65.6±9.6	65.9±8.8	65±11.3	0.75
SBP, mm Hg	125.3±17.5	128.7±18.4	118.1±13.1	0.045
DBP, mm Hg	72.6±11.2	73.8±11.1	70.2±11.6	0.31
Medical history				
Diabetes mellitus	19 (38.8)	15 (45.5)	4 (25.0)	0.17
Hypertension	34 (69.4)	24 (72.7)	10 (62.5)	0.52
Dyslipidemia	33 (67.3)	25 (75.8)	8 (50.0)	0.07
CAD	27 (55.1)	21 (63.6)	6 (37.5)	0.09
Peripheral artery disease	7 (14.3)	5 (15.2)	2 (13.3)	0.62
Baseline treatment				
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	29 (59.2)	18 (54.5)	11 (68.8)	0.34
Angiotensin II receptor blocker	5 (10.2)	4 (12.1)	1 (6.3)	0.52
Beta blocker	36 (73.5)	24 (72.7)	12 (75.0)	0.58
Calcium channel blocker	10 (20.4)	6 (18.2)	4 (25.0)	0.71
Statin	33 (67.3)	26 (78.8)	7 (43.8)	0.014
Oral antidiabetic drug	15 (30.6)	11 (33.3)	4 (25.0)	0.74
Insulin	9 (18.4)	6 (18.4)	3 (18.8)	0.96
Coronary angiography				
Radial approach	48 (98.0)	32 (97.0)	16 (100.0)	0.46
Number of diseased vessels				0.51
1	20 (40.8)	15 (45.5)	5 (31.3)	
2	18 (36.7)	12 (36.4)	6 (37.5)	
3	11 (22.4)	6 (18.2)	5 (31.3)	
Other variables				
eGFR, mL/min/1.73 m ²	79.4±22.4	78.0±19.8	82.3±27.5	0.54
LVEF, %	55.2±8.1	55.8±8.8	54.0±6.3	0.48

Values are mean±SD or n (%). ACS indicates acute coronary syndrome; BMI, body mass index; bpm, beats per minute; CAD, coronary artery disease; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; SBP, systolic blood pressure.

*Difference across patients with stable CAD or an ACS using the chi-square test, Fisher exact test, or the unpaired t test.

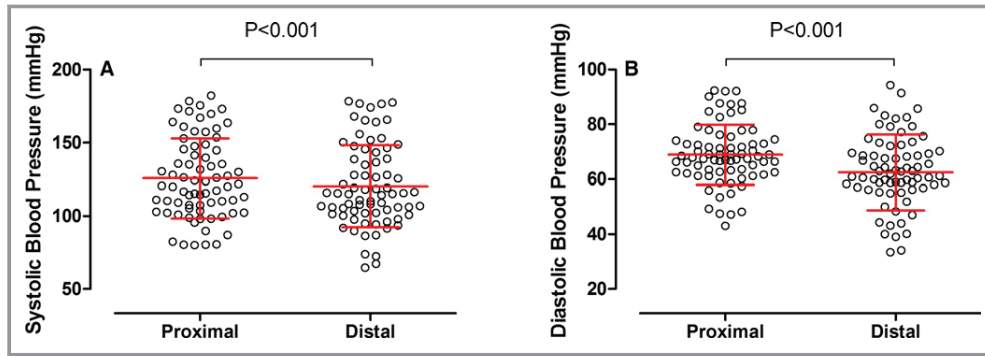


Figure 4. Systolic (A) and diastolic (B) coronary perfusion pressure at the proximal and distal sites.

vessels assessed) were averaged and used as the representative CoPWV for each patient. A sensitivity analysis was performed by comparing the CoPWV of the culprit vessel (ie, 1 vessel per patient) with the representative averaged CoPWV of the stable CAD subgroup. Analysis of covariance was used to provide adjusted means for PWV between patients with ACS and stable CAD. The analyses were performed using SPSS software 20.0.0 (IBM Corp). A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patient Characteristics

Of the 53 patients considered, 4 were excluded (3 because of a poor ECG signal and 1 because of pressure artifacts). The population comprised 49 patients, 33 with stable CAD and 16 with an ACS.

The patient baseline characteristics are summarized in Table 1. As expected, a vast majority of patients were hypertensive with no difference in ongoing treatments except in the use of statins. Overall, 71 coronary arteries were analyzed in the 49 patients: 39 left descending artery, 23 right

coronary artery, and 9 circumflex artery. Moreover, 24 of the 71 arteries were in patients with an ACS, with 15 of those arteries being culprit vessels (1 ACS patient had a recording only from a nonculprit artery), and 47 were in patients with stable CAD. Invasive coronary pressures are presented in Figure 4; they were significantly lower at the distal than at the proximal recording site ($P < 0.001$ for all). No periprocedural complications occurred during CoPWV measurements. AoPWV was measured in 44 patients.

CoPWV and AoPWV Values

On average, CoPWV was 10.3 ± 6.1 m/s, with no significant difference according to territory (10.0 ± 6.6 m/s for left descending artery, 10.1 ± 4.9 m/s for right coronary artery, and 12.4 ± 7.1 m/s for circumflex artery; $P = 0.55$). The reproducibility of CoPWV was fair, as assessed by the intraclass correlation coefficient (0.869, 95% CI 0.705–0.945; $P < 0.001$). To allow for estimation of measurement precision, coronary travel distance and CoTT were presented separately (Figure 5). Given that the average travel distance was 11.6 ± 2.46 cm, the absolute relative error was $< 2\%$. The time resolution for ΔT_{R-BP} due to sampling of ECG and BP was

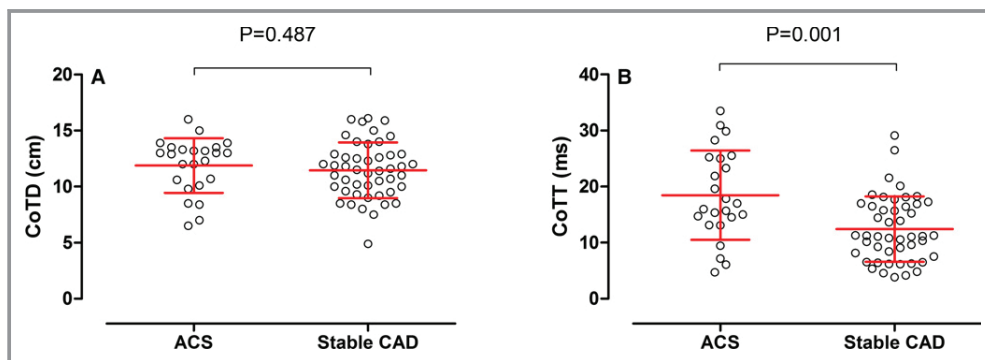


Figure 5. Difference in coronary travel distance (CoTD) (A) and coronary travel time (CoTT) (B) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and an acute coronary syndrome (ACS).

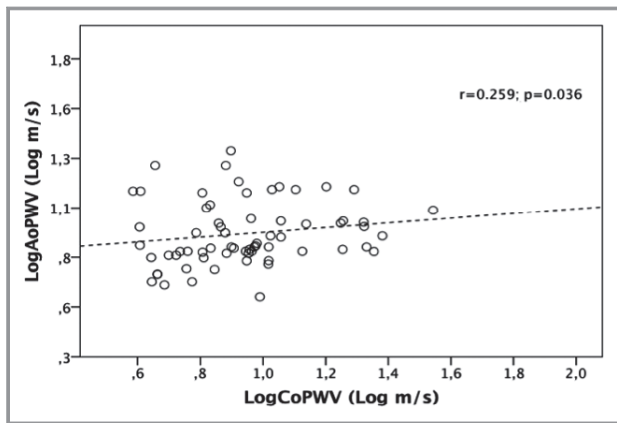


Figure 6. Correlation between coronary and aortic pulse wave velocities. AoPWV indicates aortic pulse wave velocity; CoPWV, coronary pulse wave velocity.

equal to the sampling period ($\Delta t=1/2000$ Hz=0.5 ms). Because CoTT is the difference between R-BP delays, its resolution was double the sampling period (ie, 1 ms). This led to an induced relative error for CoPWV <10% for $t \geq 9$ ms, which represents the majority of the recordings (average CoTT of 14.45 ± 7.17 ms). The relative error increased to 17% in the few cases of short CoTT at 5 ms. In comparison, mean AoPWV was 8.73 ± 3.74 m/s. A slight correlation was observed between CoPWV and AoPWV ($r=0.259$, $P=0.036$) (Figure 6). Carotid–femoral PWV was 9.6 ± 2.8 m/s.

CoPWV and AoPWV Determinants

Table 2 shows the univariate and multivariable determinants of CoPWV and AoPWV. FFR, DBP, and a previous stent in the assessed artery were significant determinants of increased CoPWV. Adding renal function to the same set of variables did not substantially change the results (data not shown). As shown in Figure 7A, a marked increase in CoPWV was observed after stent implantation (during the same procedure) in 33 patients, from 9.7 ± 5 to 17.1 ± 9.01 m/s ($P < 0.001$). For AoPWV, the only significant determinant in univariate and multivariable analysis was age, whereas a trend for a positive association was found with systolic BP in univariate analysis only (Table 2).

ACS Versus Stable CAD

Mean CoPWV was lower in patients with an ACS patients than stable CAD (7.6 ± 3 versus 11.8 ± 6.6 m/s; $P=0.012$) (Figure 7B). This difference remained after removal of an outlier in the stable CAD group ($P=0.016$). The difference in CoPWV was mostly due to a difference in CoTT, whereas coronary travel distance was similar between the 2 groups (Figure 5).

Considering only the right coronary artery, CoPWV remained lower in ACS than CAD vessels (6.9 ± 2.5 versus 12 ± 5 m/s, respectively; $P=0.004$). The same trend was observed for the left descending artery (7.5 ± 4.8 versus 10.9 ± 7 m/s for ACS and stable CAD, respectively; $P=0.08$). The circumflex arteries were not included in this analysis because of their small sample size. When considering only ACS culprit vessels versus stable CAD, the difference was even more marked (6.5 ± 2.2 versus 11.5 ± 6.4 m/s; $P=0.001$). These differences also remained ($P=0.037$) after adjustment for the characteristics that differed between patients with stable CAD and ACS (ie, age, systolic BP, statin use) (Table 1). When further adjusting for all cardiovascular risk factors, CoPWV remained different between the 2 groups ($P=0.046$).

In comparison, a trend of difference was observed between ACS and stable CAD patients concerning AoPWV (7.3 ± 3.2 versus 9.5 ± 3.8 m/s, respectively; $P=0.065$). After adjustment for differences between ACS and stable CAD patients, the difference was even less marked ($P=0.2$). This was also true for carotid–femoral PWV (9.8 ± 3.3 versus 9.5 ± 2.5 m/s; $P=0.8$).

The average severity of coronary stenosis did not differ between patients with ACS and stable CAD (hyperemia FFR values: 0.77 ± 0.08 versus 0.78 ± 0.09 , respectively; $P=0.842$), and a similar proportion of patients had FFR values <0.8 (66.7% versus 68.1%, respectively; $P=0.554$).

Discussion

We described a method for measuring CoPWV that involves a regular pressure wire and dedicated software. With this approach, we demonstrated—for the first time—a noticeable difference in CoPWV between stable and unstable coronary vessel diseases. No such difference was apparent for AoPWV. CoPWV may prove to be a relevant assessment of instability in coronary vessels.

Determination of CoPWV was based on asynchronous pressure recordings gated on an ECG because synchronous recordings would have required placing 2 pressure wires in the coronary arteries, which is both unethical and not applicable in routine clinical practice. Accurate determination of the wave front was mandatory, requiring rigorous analysis of the signal. The characteristic points are usually chosen near the foot (ie, the nadir) of the pressure waveform,¹⁴ which is believed to be relatively free of arterial wave reflections, so the interference with the calculation of forward wave velocity is minimized. In our study, we used the tangent intersection method, currently regarded as the best technique for proximal wave detection.¹⁴ In the distal part of the artery, this technique was often compromised by a premature pressure rise, probably due to myocardial contraction. In this context, our approach was based on detection of the dicrotic notch

Table 2. Determinants of Increased Coronary and Aortic Pulse Wave Velocity in Univariate and Multivariate Analysis

Determinant	CoPWV (m/s), n=49				AoPWV (m/s), n=44			
	Univariate		Multivariable*		Univariate		Multivariable*	
	β	P Value	β	P Value	β	P Value	β	P Value
Age	0.009	0.94	—	—	0.429	0.004	0.344	0.020
Sex (F=0; M=1)	0.051	0.67	—	—	-0.212	0.17	—	—
Hypertension (N=0; Y=1)	0.047	0.70	—	—	0.297	0.05	0.139	0.34
Diabetes mellitus (N=0; Y=1)	-0.010	0.94	—	—	0.230	0.13	—	—
Smoking (N=0; Y=1)	0.243	0.041	0.196	0.064	-0.223	0.15	—	—
Dyslipidemia (N=0; Y=1)	0.090	0.46	—	—	0.247	0.11	—	—
BMI (+1 kg/m ²)	0.260	0.028	0.164	0.142	-0.002	0.99	—	—
History of CAD (N=0; Y=1)	0.145	0.23	—	—	0.183	0.24	—	—
PAD (N=0; Y=1)	-0.031	0.80	—	—	0.169	0.27	—	—
Previous stent (N=0; Y=1)	0.373	0.001	0.247	0.036	—	—	—	—
Number of diseased vessels (+1)	-0.115	0.34	—	—	-0.068	0.66	—	—
Renal function (+1 mL/min)	0.231	0.05	—	—	-0.275	0.07	—	—
ACEI (N=0; Y=1)	0.089	0.46	—	—	-0.056	0.72	—	—
ARB (N=0; Y=1)	-0.047	0.70	—	—	0.238	0.12	—	—
Beta blocker (N=0; Y=1)	0.177	0.14	—	—	0.142	0.36	—	—
CCB (N=0; Y=1)	-0.075	0.54	—	—	0.077	0.62	—	—
Statin (N=0; Y=1)	0.278	0.019	0.026	0.836	0.186	0.23	—	—
Oral antidiabetic drug (N=0; Y=1)	0.126	0.29	—	—	0.345	0.022	0.234	0.11
Insulin (N=0; Y=1)	-0.155	0.20	—	—	-0.018	0.91	—	—
SBP (+1 mm Hg)	0.178	0.14	—	—	0.280	0.07	—	—
DBP (+1 mm Hg)	0.334	0.004	0.280	0.01	-0.009	0.96	—	—
Heart rate (+1 bpm)	-0.067	0.58	—	—	0.087	0.57	—	—
FFR (0=FFR >0.8; 1=FFR ≤0.8)	-0.355	0.002	-0.265	0.012	—	—	—	—
LVEF (+1%)	-0.200	0.10	—	—	-0.151	0.34	—	—

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; AoPWV, aortic pulse wave velocity; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; bpm, beats per minute; CAD, coronary artery disease; CCB, calcium channel blocker; CoPWV, coronary pulse wave velocity; DBP, diastolic blood pressure; F, female; FFR, fractional flow reserve; LVEF, left ventricular ejection fraction; M, male; N, no; PAD, peripheral artery disease; SBP, systolic blood pressure; Y, yes.

*Adjusted for all variables with $P < 0.05$ in univariate analysis.

(trough in the BP-derivative signal). The dicrotic notch is a suitable time reference point for PWV determination, as an alternative to the systolic foot in the carotid artery,¹⁵ but it was not sufficiently precise per se in the context of coronary arteries. Consequently, we used it to trigger a memorized BP waveform in the proximal position; a curve fitting between the proximal and distal BP waveform shapes was applied to improve the detection of the distal waveform. To take into account pressure variation that may occur between the proximal and distal parts of the artery, an adjustment on DBP was made within each coronary artery. Finally, we used high-frequency sampling to increase the precision of the measurement. A few attempts have been made to measure CoPWV, but the methods used (eg, the single-point method) are

questionable for the coronary circulation, characterized by short vessels, multiple sources of waves, and changing peripheral resistance during each cardiac cycle.^{12,16} Moreover, reproducibility was not assessed in previous CoPWV assessments, and BP variations along the coronary vessel were not taken into account. Conversely, several aspects validate our method in the absence of a gold standard. First, it provides CoPWV values similar to those obtained in dogs⁹ and humans.¹² Second, when applied to the aorta, it provides values within the expected range.¹⁷ Third, it can detect the stiffening effect of stenting, demonstrated in other arteries.¹⁸ Fourth, it has good reproducibility. This method has the advantage of evaluating the global mechanical property of an artery, which may be better than previous methods using

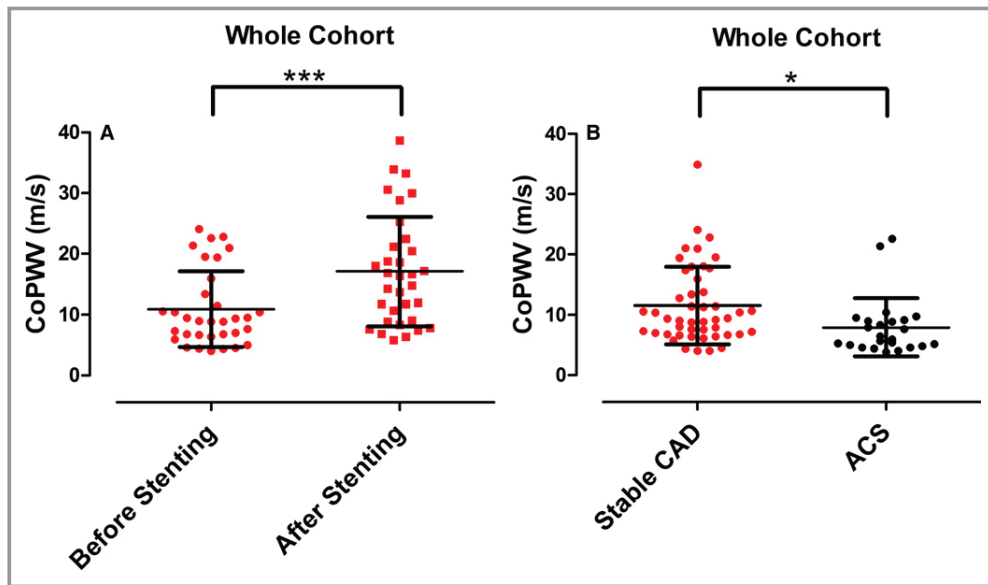


Figure 7. Coronary pulse wave velocity (CoPWV) (A) before and after stenting and (B) in patients with stable coronary artery (CAD) disease or an acute coronary syndrome (ACS). Dots indicate individual recordings, and whiskers represent means and standard deviations. * $P=0.012$; *** $P<0.001$.

intravascular ultrasound.⁷ Indeed, it seems challenging, given methodological constraints, to precisely determine the variation in diameter between systole and diastole in a coronary artery because of the swing of the heart.

Clinical Relevance of CoPWV

Coronary compliance likely influences several features of myocardial perfusion and plaque complications. It may also represent a potential early marker of endothelial dysfunction and future atherosclerosis.¹⁹ More importantly, it has been suggested as a reliable marker of high-risk plaques.⁶ Our results are perfectly in line with this hypothesis, as CoPWV was a marker of vessel vulnerability. To our knowledge, this is the first time that such a difference has been reported; previous attempts to measure CoPWV were performed only in angiographically normal vessels.¹² This difference of CoPWV between ACS and stable CAD vessels was explained mostly by a difference in CoTT. The 6-ms average CoTT difference exceeded the precision of the measurement, which makes the difference of CoPWV between ACS and stable CAD compelling. This finding was also strengthened by the fact that it was verified for the right coronary and left descending arteries considered separately and by the fact that it remained after several adjustments for potential confounders. The degree of stenosis was not different between ACS and stable CAD and did not account for the difference in CoPWV. A major additional finding and strength of our study is that this difference cannot be accounted for by a “vascular aging

effect.” Indeed, AoPWV and carotid–femoral PWV were not significantly different for patients with unstable and stable disease. In addition, the determinants of AoPWV and CoPWV were not the same, and both were only slightly correlated, in keeping with what has been reported previously for elastic and muscular arteries.²⁰ Matrix degradation intervenes at the level of a vulnerable plaque, with a shift in the ratio of collagen^{21,22} affecting the local elastic properties of coronary arteries, as described by intravascular ultrasound.⁷ It is possible that these structural differences between unstable and stable plaques led to detectable differences in global vessel compliance and thus in CoPWV. However, high coronary compliance may also be a determinant of plaque rupture by increasing cyclic stretch. In this respect, an important point to consider is the relation between the aorta and the coronary arteries in terms of compliance because they are in close proximity. It is well established that there is a physiological stiffness gradient between the aorta and peripheral muscular arteries. This impedance mismatch is protective of the microcirculation because it prevents the transmission of forward-traveling pressure (by generating a reflected wave).⁵ It fits with what was observed in stable CAD patients because CoPWV was markedly higher than AoPWV. Rolandi et al also reported CoPWV values that were $\approx 32\%$ higher than those for AoPWV,¹² fueling the hypothesis of a protective mismatch. Conversely, the similar PWV values between the aorta and the coronary artery found in ACS may shift the compliance mismatch more distally in the coronary tree and provoke plaque rupture and ACS in the presence of a

vulnerable plaque.⁶ This hypothesis is consistent with the fact that the majority of ACS events concerned the proximal third of the artery,²³ a segment that is probably exposed to high cyclic stretch. Fortier et al recently found that aortic-brachial stiffness mismatch was predictive of mortality in a dialysis population.²⁴ Our data roughly suggest a similar conclusion, namely, that the aortic–coronary stiffness mismatch may play a role in the occurrence of acute coronary events. Prospective studies, however, are needed to evaluate the prognostic impact of coronary compliance.

Another major effect detected by CoPWV, albeit expected, is that of stenting. This is in line with the increased AoPWV occurring after abdominal aorta stenting reported by our group.¹⁸ Although a metal stent is expected to impair the compliance of an elastic artery, this has never been described in coronary arteries.

Limitations

The patient groups are of moderate size; however, the results were highly statistically significant. Assessments of CoPWV were not available in 4 patients because of artifacts, but improvements in the technique should resolve this point. Hemodynamics and transmural pressure may change between measurements in the catheterization laboratory and between patients; however, patients with heart failure were excluded, and an adjustment for DBP was made to avoid this bias. Measurement of coronary artery length is challenging. It was carefully determined when the wire was pulled outside the guiding catheter, but some errors are still possible. CoPWV values in nondiseased vessels are unknown because it does not seem ethical to perform such measurement in patients. Nevertheless, the fact that both groups (ie, stable and unstable disease) had established cardiovascular disease prevents an important bias in testing the association of CoPWV with vessel vulnerability. With respect to clinical utility, this technique is not appropriate for general population screening because of its invasive nature; however, it could be supplemental to a coronary angiogram to risk-stratify a plaque.

Perspectives

Vascular stiffness has an important prognostic impact. Although aortic stiffness is the parameter generally assessed, local stiffness may be more specific. At the coronary level, we described a safe method to measure CoPWV that can be used in routine practice during a coronary angiography. CoPWV seems to be lower in patients with ACS, but its prognostic consequences must be determined in dedicated prospective trials. This technique paves the way for a new field of research

to better understand the pathophysiology of plaque complications and to better risk-stratify patients.

Acknowledgments

We would like to remember Professor Giampiero Bricca for his contribution to the design of this study.

Disclosures

None.

References

- Harbaoui B, Courand PY, Milon H, Fauvel JP, Khettab F, Mechtouff L, Cassar E, Girerd N, Lantelme P. Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: potential implications for prevention. *Atherosclerosis*. 2015;243:161–168.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–1241.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEnery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636–646.
- Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009;54:388–392.
- Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218:263–271.
- Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: a vicious cycle. *Med Hypotheses*. 2007;69:349–355.
- Jeremias A, Spies C, Herity NA, Pomerantsev E, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC. Coronary artery compliance and adaptive vessel remodeling in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Heart*. 2000;84:314–319.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–532.
- Arts T, Kruger RT, van Gerven W, Lambregts JA, Reneman RS. Propagation velocity and reflection of pressure waves in the canine coronary artery. *Am J Physiol*. 1979;237:H469–H474.
- Aguado-Sierra J, Parker KH, Davies JE, Francis D, Hughes AD, Mayet J. Arterial pulse wave velocity in coronary arteries. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:867–870.
- Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Willson K, Foale RA, Malik IS, Hughes AD, Parker KH, Mayet J. Use of simultaneous pressure and velocity measurements to estimate arterial wave speed at a single site in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H878–H885.
- Roland MC, De Silva K, Lumley M, Lockie TP, Clapp B, Spaan JA, Perera D, Siebes M. Wave speed in human coronary arteries is not influenced by microvascular vasodilation: implications for wave intensity analysis. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:405.
- Girerd N, Legedz L, Paget V, Rabilloud M, Milon H, Bricca G, Lantelme P. Outcome associations of carotid-femoral pulse wave velocity vary with different measurement methods. *Am J Hypertens*. 2012;25:1264–1270.
- Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J*. 1991;121:1460–1470.
- Hermeling E, Reesink KD, Kornmann LM, Reneman RS, Hoeks AP. The dicrotic notch as alternative time-reference point to measure local pulse wave velocity in the carotid artery by means of ultrasonography. *J Hypertens*. 2009;27:2028–2035.

16. Kolyva C, Spaan JA, Piek JJ, Siebes M. Windkesselness of coronary arteries hampers assessment of human coronary wave speed by single-point technique. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H482–H490.
17. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31:2338–2350.
18. Lantelme P, Dzudie A, Milon H, Bricca G, Legedz L, Chevalier JM, Feugier P. Effect of abdominal aortic grafts on aortic stiffness and central hemodynamics. *J Hypertens*. 2009;27:1268–1276.
19. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension*. 2005;46:217–220.
20. Zhang Y, Agnoletti D, Protogerou AD, Topouchian J, Wang JG, Xu Y, Blacher J, Safar ME. Characteristics of pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: a mismatch beyond age. *J Hypertens*. 2013;31:554–559; discussion 559
21. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775–778.
22. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262–1275.
23. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation*. 2004;110:278–284.
24. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension*. 2015;65:378–384.

Development of Coronary Pulse Wave Velocity: New Pathophysiological Insight Into Coronary Artery Disease

Brahim Harbaoui, Pierre-Yves Courand, Andrei Cividjian and Pierre Lantelme

J Am Heart Assoc. 2017;6:e004981; originally published February 2, 2017;

doi: 10.1161/JAHA.116.004981

The *Journal of the American Heart Association* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Online ISSN: 2047-9980

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://jaha.ahajournals.org/content/6/2/e004981>

Subscriptions, Permissions, and Reprints: The *Journal of the American Heart Association* is an online only Open Access publication. Visit the Journal at <http://jaha.ahajournals.org> for more information.

2. Rigidité vasculaire/Rétrécissement aortique, Vieillesse vasculaire et valvulaire

Depuis le premier patient traité en 2002 par l'équipe pionnière du Pr Cribier à Rouen, le traitement du rétrécissement aortique a été bouleversé. Le TAVI constitue une révolution dans la prise en charge des patients présentant un rétrécissement aortique. Le succès du TAVI a également été un moteur pour le développement d'autres stratégies de traitement des valves par voie percutanée. Avec l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population, le nombre de patients présentant un rétrécissement aortique ne cesse d'augmenter et les indications de traitement par TAVI tendent à s'élargir (1). Ceci aboutit déjà à une croissance très importante du nombre de procédures atteignant plus de 300 000 patients traités à travers le monde depuis son invention en 2002. Cependant un nombre encore trop important de patient continue de présenter des événements graves, dont la survenue de décès et d'insuffisance cardiaque dans la première année suivant le TAVI. Le rétrécissement aortique est une pathologie du sujet âgé lié le plus souvent à un processus dégénératif, sa prévalence est dépendante de l'âge (Figure 28). Ce « vieillissement *valvulaire* » s'accompagnera volontiers d'un vieillissement *vasculaire* plus ou moins marqué en fonction des individus, tel que décrit dans la première partie de cette thèse (Figure 29).

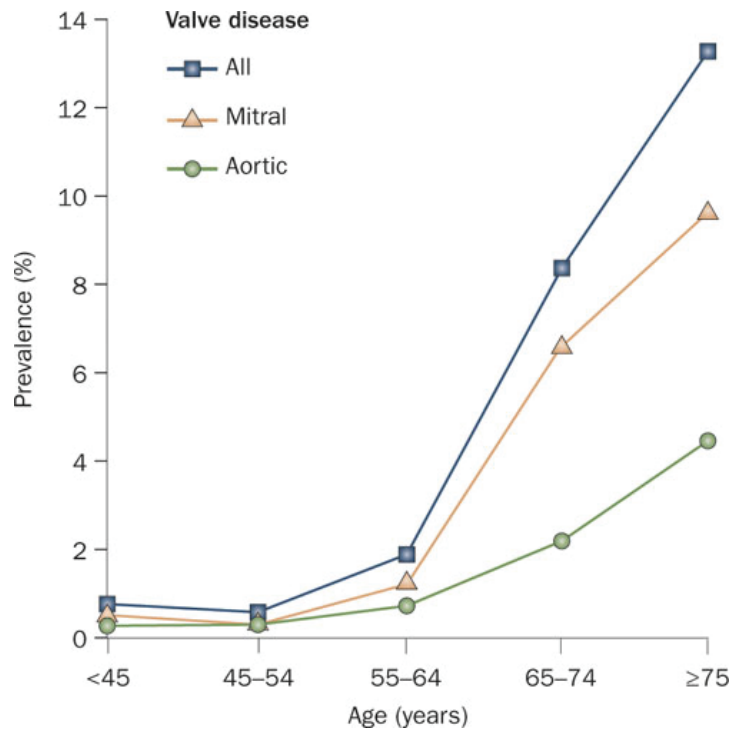


Figure 28 : Prévalence des maladies valvulaires en fonction de l'âge sur 11 911 patients de la population générale. (215)

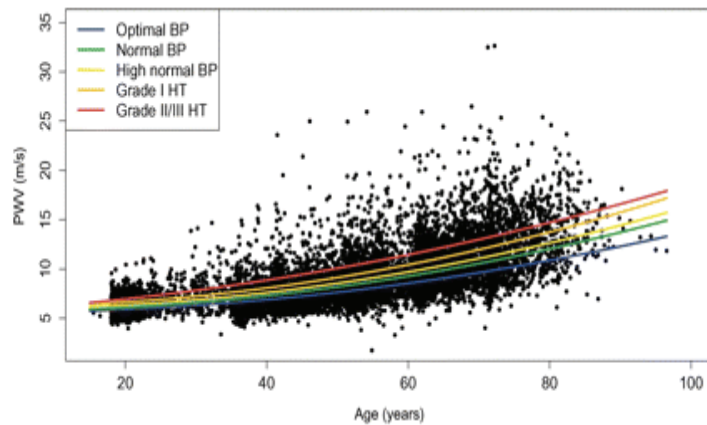


Figure 29 : Valeurs de la vitesse de l'onde de pouls en fonction de l'âge. (31)

Les conséquences de la rigidité vasculaire chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique ont été peu étudiées. Ceci tient probablement du fait que chez ces patients la quantification de la post charge vasculaire est complexe et peu codifiée. En effet la sténose aortique perturbe les marqueurs de rigidité aortique, qui pour la plupart sont dépendant des conditions hémodynamiques. Briand et al ont proposé un indice permettant de prendre en compte les contingents valvulaire et artériel de la post charge (174). Il s'agit de l'impédance valvulo-artérielle ou Z_{va} dont la formule est la suivante :

$$Z_{va} = \frac{PAS + GM}{VES_i} \text{ (mmHg/ ml/m}^2\text{)}$$

PAS est la pression artérielle systolique prise au brassard, GM est le gradient moyen à travers la valve aortique et VES_i est le volume d'éjection indexé par rapport à la surface corporelle.

Cependant ce paramètre a surtout montré son impact pronostique chez des patients porteur d'une sténose aortique asymptomatique.

Le volume de calcifications de l'aorte est un paramètre indépendant des conditions de charge. Il est facilement mesurable par scanner, examen réalisé systématiquement chez les patients traités par TAVI. La corrélation des calcifications de l'aorte avec la VOP a été montrée dans plusieurs groupes de patients. La rigidité vasculaire pourrait constituer un « obstacle vasculaire » une fois « l'obstacle valvulaire » levé et être délétère pour le ventricule gauche.

Ainsi, le volume de calcifications aortiques pourrait être un paramètre intéressant particulièrement chez le patient candidats à un TAVI. Actuellement, les calcifications vasculaires sont surtout étudiées chez ces patients afin de choisir la voie d'abord. En plus d'être un indice de rigidité vasculaire et d'athérosclérose, les calcifications aortiques pourraient être un marqueur de

fragilité. Une relation inverse entre les degrés de calcification vasculaire et de minéralisation osseuse a été mise en évidence (216). Ce « calcification paradox » pourrait impliquer des protéines communes agissant sur la résorption et la formation osseuse ainsi que sur la paroi vasculaire. Les travaux de Bucay et al sur un modèle de rongeurs, suggèrent que l'ostéoprogérine pourrait jouer un rôle : les souris knock-out développent une intense déminéralisation osseuse en même temps qu'elles calcifient leur réseau vasculaire de façon extensive (217). Les calcifications vasculaires sont par ailleurs associées à la sarcopénie (218). Ces éléments pourraient faire des calcifications aortiques un marqueur de risque intégratif chez les patients traités par TAVI.

a) *Étude de l'impact pronostique du volume de calcifications de l'aorte mesuré au niveau de l'aorte ascendante chez les patients traités par TAVI (Publication 3)*

Aortic Calcifications Present the Next Challenge After TAVR.

Harbaoui B, Courand PY, Charles P, Dauphin R, Boussel L, Jegaden O, Dubreuil O, De Gevigney G, Lantelme P

J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 17; 65(10): 1058-1060

Hypothèse : Le volume de calcifications de l'aorte ascendante, marqueur de rigidité vasculaire, pourrait avoir une implication pronostique chez les patients traités par TAVI.

Objectif : Evaluer l'impact pronostique du volume de calcifications de l'aorte chez les patients traités par TAVI.

Population, Méthodes : Travail monocentrique sur 127 patients consécutifs porteur d'une sténose aortique serrée, traités par TAVI. Mesure du volume de calcifications de l'aorte ascendante sur le scanner systématiquement réalisé avant un TAVI.

L'outcome considéré était un composite de la mortalité cardiaque et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Résultats :

Le volume de calcification de l'aorte ascendante allait de 0 à 21700 mm³. La figure 30 représente 3 exemples d'aorte, peu, moyennement et très calcifiée.

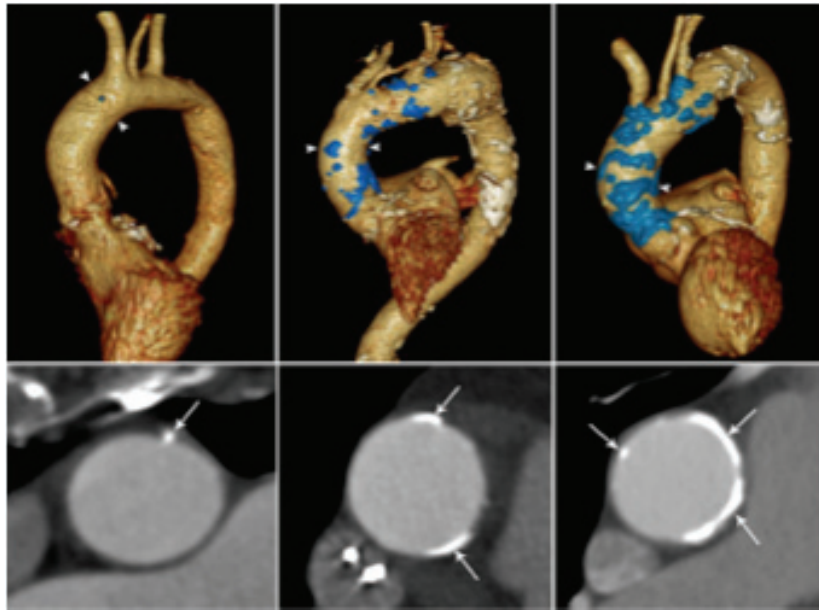


Figure 30: Mesure des calcifications de l'aorte ascendante au scanner.

En haut ; Illustration de niveaux de calcifications de l'aorte, de gauche à droite peu, moyennement et très calcifié.

En bas ; niveau de coupe de l'aorte permettant la mesure du volume.

Après un suivi médian de 907 jours, 24 décès d'origine cardiaque (9 morts subites, 14 insuffisances cardiaques, 1 infarctus du myocarde) et 46 hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont eu lieu, donnant 54 événements composites (mortalité cardiaque ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Après ajustement sur différents facteurs confondants, les calcifications de l'aorte gardaient une puissante valeur pronostique.

Conclusion, discussion :

Le volume de calcifications de l'aorte ascendante est un marqueur de risque de mortalité cardiaque et d'insuffisance cardiaque en post TAVI. L'aorte ascendante joue un rôle majeur dans l'amortissement du volume d'éjection ventriculaire gauche. Une altération de sa rigidité pourrait représenter un obstacle pour le ventricule gauche après la levée de l'obstacle valvulaire.

Perspectives : Afin d'expliquer le lien entre calcifications de l'aorte ascendante et survenue d'insuffisance cardiaque il serait intéressant d'étudier d'autres paramètres évaluant la rigidité aortique. Il serait également intéressant d'étudier la valeur pronostique des calcifications du reste de l'aorte.

FIGURE 1 Echocardiographic Determinants of Fitness Response to Exercise Training

Parameter	Pre-Training	Post-Training	Change	Parameter	Pre-Training	Post-Training
Left ventricular mass	180 g	170 g	-10%	Stroke volume	100 mL	110 mL
Left ventricular end-diastolic volume	150 mL	155 mL	+3%	Cardiac output	5 L/min	6 L/min
Left ventricular end-systolic volume	30 mL	25 mL	-17%	Heart rate	180 bpm	160 bpm
Left ventricular ejection fraction	67%	70%	+5%	Maximal oxygen consumption	3.0 L/min	3.5 L/min
Left atrial volume	40 mL	40 mL	0%	Maximal heart rate	190 bpm	190 bpm
Left ventricular wall thickness	12 mm	12 mm	0%	Maximal blood pressure	160 mmHg	160 mmHg
Left ventricular mass index	100 g/m ²	95 g/m ²	-5%	Maximal stroke volume	110 mL	110 mL
Left ventricular end-diastolic volume index	90 mL/m ²	95 mL/m ²	+6%	Maximal cardiac output	9 L/min	10 L/min
Left ventricular end-systolic volume index	18 mL/m ²	16 mL/m ²	-11%	Maximal stroke volume index	110 mL/m ²	110 mL/m ²
Left ventricular ejection fraction index	70%	73%	+4%	Maximal heart rate index	190 bpm	190 bpm
Left atrial volume index	24 mL/m ²	24 mL/m ²	0%	Maximal blood pressure index	160 mmHg	160 mmHg
Left ventricular wall thickness index	12 mm	12 mm	0%	Maximal stroke volume index	110 mL/m ²	110 mL/m ²
Left ventricular mass index (normalized to body surface area)	100 g/m ²	95 g/m ²	-5%	Maximal cardiac output index	9 L/min	10 L/min
Left ventricular end-diastolic volume index (normalized to body surface area)	90 mL/m ²	95 mL/m ²	+6%	Maximal stroke volume index (normalized to body surface area)	110 mL/m ²	110 mL/m ²
Left ventricular end-systolic volume index (normalized to body surface area)	18 mL/m ²	16 mL/m ²	-11%	Maximal heart rate index (normalized to body surface area)	190 bpm	190 bpm
Left ventricular ejection fraction index (normalized to body surface area)	70%	73%	+4%	Maximal blood pressure index (normalized to body surface area)	160 mmHg	160 mmHg
Left atrial volume index (normalized to body surface area)	24 mL/m ²	24 mL/m ²	0%	Maximal stroke volume index (normalized to body surface area)	110 mL/m ²	110 mL/m ²
Left ventricular wall thickness index (normalized to body surface area)	12 mm	12 mm	0%	Maximal cardiac output index (normalized to body surface area)	9 L/min	10 L/min

[Redacted text block]

[Redacted text block]

jarrett.berry@utsouthwestern.edu
<http://dx.doi.org/10.1177/0885066615231000>

[Redacted text block]

REFERENCES

1. Richard O, An P, Rice T, et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 2009;107:1003-8.

2. Bricker SK, Pandey A, Myers CP, et al. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function. *Am J Cardiol* 2014;22:228-34.

3. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:2081-91.

Aortic Calcifications Present the Next Challenge After TAVR

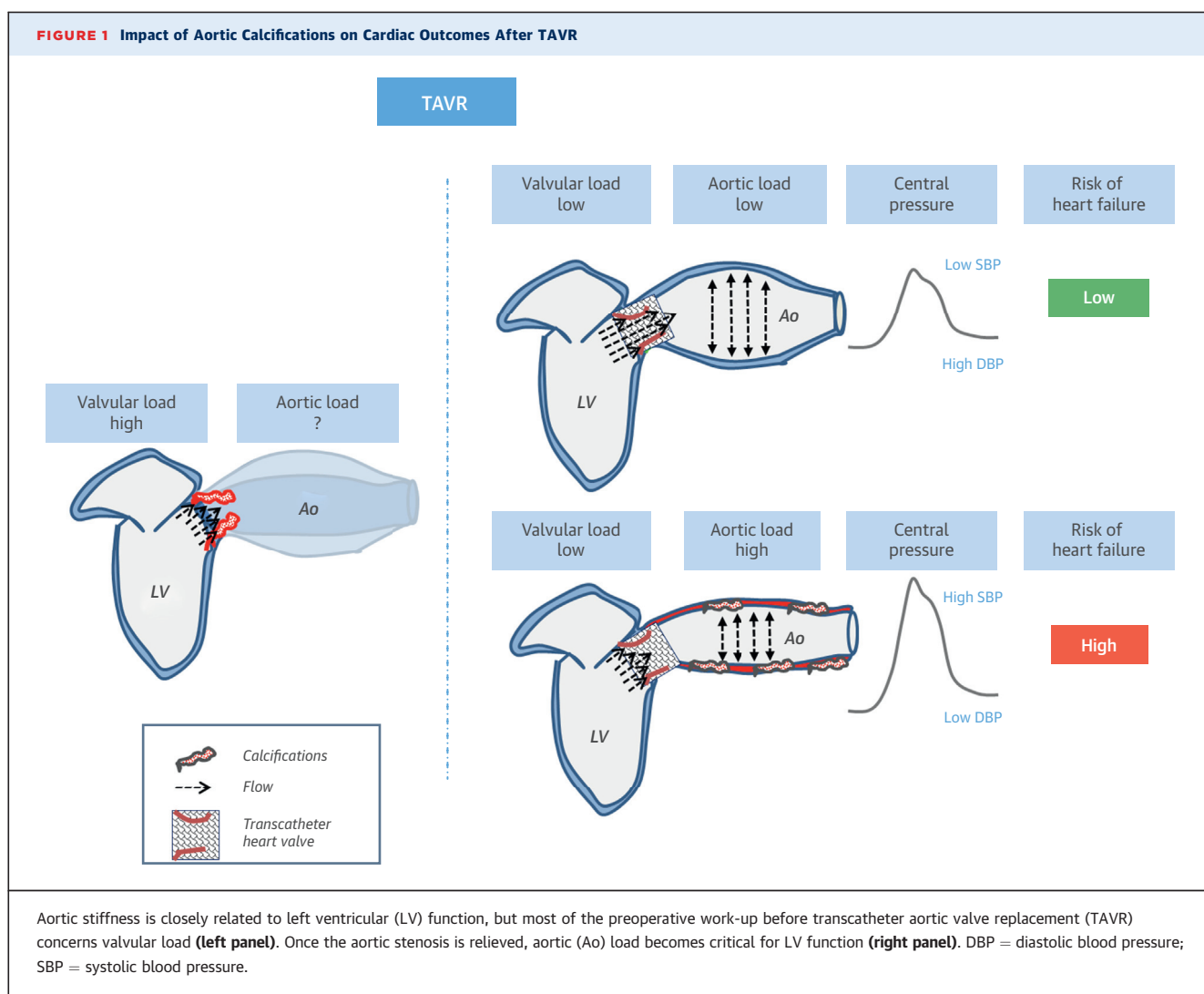


In the presence of aortic stenosis, the left ventricle (LV) faces a double challenge: a valvular load and an arterial load (1). Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has now become a safe and

effective alternative to surgery in patients with a contraindication or at high risk (2). Because patients considered for TAVR are elderly, implying that they often have a markedly remodeled aorta, the arterial component of the LV load is likely to be sizable; yet, the precise impact of aortic remodeling on cardiac outcomes after TAVR has never been tackled. We examined the effect of ascending aortic calcifications (AAC) measured by computed tomography (CT) on a composite endpoint encompassing cardiac mortality (from heart failure [HF], myocardial infarction [MI], or sudden death) and hospitalization for HF following TAVR with Edwards Sapien devices (Edwards Lifesciences, Irvine, California) in 127 consecutive patients. Patients provided written informed consent and the study received ethical committee approval.

Image acquisition was performed on a Brilliance 64-slice CT scanner (Philips, Healthcare, North Andover, Massachusetts). Calcifications of the thoracic aorta were individually delineated from the aortic sinus to the left subclavian artery with a semi-automatic segmentation tool (IntelliSpace Portal, Philips Healthcare) (3). For each patient, the total volume of the delineated AAC was calculated.

AAC was considered in turn as a categorical variable (tertiles) and as a continuous variable for statistical analysis; AAC ranged from 0 to 21,700 mm³. Transapical approach, peripheral artery disease, and previous coronary artery bypass graft surgery were more frequent with increasing AAC levels. No difference was observed for other variables, in particular comorbidities, Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), or ejection



fraction (EF). After a median follow-up of 907 days (range 0 to 1,912 days), we observed 24 cardiac deaths (14 HF, 1 MI, 9 sudden death) and 46 hospitalizations for HF, leading to a total of 54 composite endpoints. Seven patients died during the first week and were considered as periprocedural events.

AAC markedly influenced the occurrence of the outcome in univariable analysis (tertiles 3 and 2 vs. 1 hazard ratio [HR]: 2.61; 95% confidence interval [CI]: 1.31 to 5.20; $p = 0.006$; +1 Log increment of ACC HR: 1.70; 95% CI: 1.15 to 2.50; $p = 0.007$). Potential confounders considered were either univariate predictors of events or significant correlates of AAC. In a first multivariable Cox regression model adjusted for arterial approach, peripheral artery disease, and previous coronary artery bypass grafting (or prevalence of coronary artery disease), AAC remained predictive of the outcome (tertiles 3 and 2 vs. 1 HR: 2.50; 95% CI: 1.23 to 5.09; $p = 0.001$; +1 Log increment of ACC HR: 1.70; 95% CI: 1.10 to 2.61; $p = 0.016$). Similar findings were observed in 2 other multivariable models, 1 adjusted for EuroSCORE and diabetes and the other adjusted for post-procedural grade 2 aortic regurgitation and calcification of the aortic ring. A sensitivity analysis performed after exclusion of periprocedural events led to similar results.

This study shows that the extent of AAC is a strong independent predictor of cardiac outcome after TAVR. This is not likely to be due to a higher occurrence of MI; indeed, outcome was mainly driven by HF while only 1 fatal MI was observed, which arose in the periprocedural period and was not accounted for in the sensitivity analysis. Furthermore, adjustments for “coronary history” did not change the results. We believe that the worse cardiac prognosis associated with a high AAC score mainly reflects the consequences of aortic stiffening on LV function (Figure 1) (4). This is probably critical in TAVR patients, because they often have aged vessels. For the moment, methods to “destiffen” the aorta are limited, and AAC should be considered primarily as a new powerful criterion to refine risk stratification in usually severely ill patients in whom the best option is not easy to determine.

Brahim Harbaoui, MD
Pierre-Yves Courand, MD
Paul Charles, MD
Raphael Dauphin, MD
Loic Boussel, MD, PhD
Olivier Jegaden, MD, PhD
Olivier Dubreuil, MD
Guy de Gevigney, MD, PhD
*Pierre Lantelme, MD, PhD

*Hôpital de la Croix-Rousse
Cardiology Department
103 Grande Rue de la Croix-Rousse
69004 Lyon
France
E-mail: pierre.lantelme@chu-lyon.fr
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.061>

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Harbaoui and Courand contributed equally to this work.

REFERENCES

1. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 291-8.
2. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130-8.
3. Mory B, Ardon R, Yezzi AJ, Thiran J. Non-Euclidean image-adaptive radial basis functions for 3D interactive segmentation. Proceedings of 2009 IEEE 12th International Conference on Computer Vision. New York, NY: IEEE, 2009: 787-94.
4. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-11.

Considerations for
Drug Development
for Heart Failure



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

b) Étude de l'impact pronostique du volume de calcifications de l'aorte mesuré au niveau de l'aorte ascendante chez les patients traités par TAVI (Publication 4)

Aorta Calcification Burden: Towards an Integrative Predictor of Cardiac Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation

Harbaoui B, Montoy M, Charles P, Boussel L, Liebgott H, Girerd N, Courand PY, Lantelme P
Atherosclerosis; 2016 Jan 11;246:161-168

Hypothèse : La localisation des calcifications le long de l'aorte pourrait ne pas avoir la même valeur pronostique. Les calcifications de l'aorte ascendante pourraient être plus spécifiques de l'insuffisance cardiaque.

Objectif : Evaluer le rôle pronostique des calcifications de l'aorte totale mesurées par scanner en pré-TAVI.

Population, Méthodes : 164 patients consécutifs porteurs d'une sténose aortique serrée traités par TAVI. Mesure du volume de calcifications de l'aorte totale (thoracique ascendante, thoracique descendante et abdominale) sur le scanner systématiquement réalisé avant un TAVI.

Les outcomes considérés ont été les suivants ;

- Mortalité toutes causes
- Mortalité cardiaque
- Hospitalisation ou décès en lien avec l'insuffisance cardiaque

Résultats :

Le volume de calcifications de l'aorte total était un puissant prédicteur de mortalité cardiaque et de mortalité toute cause. Chaque segment pris séparément prédisait la mortalité cardiaque. Seule les calcifications de l'aorte abdominale prédisait la mortalité toutes causes.

Enfin, nous avons retrouvé que seul le volume de calcifications de l'aorte ascendante était associée à l'insuffisance cardiaque.

Conclusion, discussion :

Le rôle particulier de l'aorte ascendante dans l'insuffisance cardiaque est confirmé. Ainsi le rôle pronostique des calcifications de l'aorte pourrait donc avoir une double origine. Ces calcifications vasculaires peuvent être un marqueur de rigidité vasculaire et augmenter la postcharge ventriculaire gauche, augmentant le risque de survenue d'insuffisance cardiaque : elles jouent alors le rôle de *facteur de risque*. Elles peuvent également être le témoin d'une athérosclérose avancée et signifier que la charge athéromateuse du patient est élevée et représenter dans ces conditions un *marqueur de risque*. Les résultats et conclusion de ce travail ont été résumés dans une figure récapitulative (Figure 31).

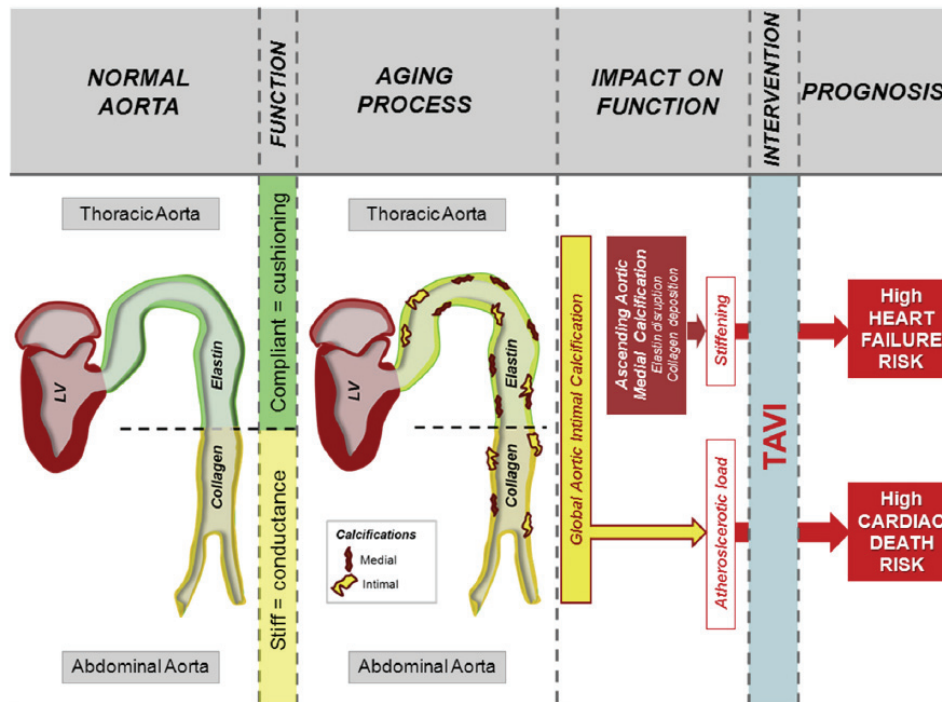


Fig. 3. Segmental aortic calcifications, significance, and consequences after TAVI. Aortic calcifications occur at 2 distinct sites within the vessel wall: the intima and the media. Media calcification burden is proportional to the quantity of intra-parietal elastin; thereby it may explain why it is predominant in thoracic aorta. Both intimal and medial calcifications may play a role on outcomes, as a cardiovascular marker or as a surrogate of stiffness, respectively. LV = Left Ventricle; TAVI = Transcatheter aortic valve implantation.

Figure 31 : Localisation des calcifications et implication pronostique.

Avec le vieillissement vasculaire l'aorte va présenter des calcifications. En fonction de la localisation de ces calcifications, l'impact clinique sera différent. Alors que les calcifications de l'aorte complète sont en lien avec la mortalité cardiaque, les calcifications de l'aorte ascendante vont être en plus en lien avec l'insuffisance cardiaque.

Perspectives : Le volume de calcifications de l'aorte pourrait être utilisé de façon plus large afin de prédire le risque des patients candidats à un TAVI. Il faudrait confirmer nos résultats par des études multicentriques.



Aorta calcification burden: Towards an integrative predictor of cardiac outcome after transcatheter aortic valve implantation



Brahim Harbaoui ^{a, b, *}, Mathieu Montoy ^a, Paul Charles ^a, Loic Bousset ^{b, c},
Hervé Liebgott ^b, Nicolas Girerd ^d, Pierre-Yves Courand ^{a, b}, Pierre Lantelme ^{a, b}

^a From the Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence Center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, France

^b Université de Lyon, CREATIS, CNRS UMR5220, INSERM U1044, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Hospices Civils de Lyon, France

^c Radiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, France

^d INSERM, Centre d'Investigations Cliniques-1433, and INSERM U1116 & CHU Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, Vandoeuvre lès Nancy, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 November 2015

Received in revised form

24 December 2015

Accepted 8 January 2016

Available online 11 January 2016

Keywords:

Calcifications

Aorta

TAVI

Aortic stenosis

Stiffness

Outcomes

ABSTRACT

Objective: The principal objective was to determine the effect of total aortic calcification (TAC) burden on outcomes (cardiac mortality, all-cause mortality, and heart failure (HF)) after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). The secondary aim was to assess the contribution of each segment of the aorta to these outcomes.

Background: Indications for TAVI are increasing in number. Even after procedural success, however, some patients die soon afterwards, indicating the futility of TAVI in certain cases.

Methods: Aortic calcifications were measured on computed tomography in 164 patients treated by TAVI. TAC, ascending aortic calcification (AsAC), descending aorta calcifications, and abdominal aorta calcifications were expressed as tertiles and their prognostic values were assessed in a multivariable cox analysis adjusted for major confounders including EuroSCORE.

Results: Median duration of follow-up was 565 (interquartile range: 246 to 1000) days. TAC (tertile3 vs. tertile1) was significantly and strongly associated with cardiac mortality (hazard ratio [HR]: 16.74; 95% confidence interval [CI]: 2.21 to 127.05; $p = 0.006$) and all-cause mortality (HR: 2.39; 95% CI: 1.18 to 4.84; $p = 0.015$) but not with HF (HR: 1.84; 95% CI: 0.87 to 3.90; $p = 0.110$). Each segment was associated with cardiac mortality, while only AsAC (tertile 3 vs. tertile 1) appeared predictive of HF (hazard ratio: 2.29; 95% CI: 1.12 to 4.66; $p = 0.023$).

Conclusions: TAC is an integrative predictor of cardiac and all-cause mortality after TAVI. It should be included in the assessment of patients before TAVI in order to predict cardiac outcome after valve replacement and avoid futile interventions.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Within the past few years, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become a first-line therapy for inoperable patients with severe aortic stenosis or at high surgical risk [1–4]. More than 150,000 patients have undergone TAVI worldwide [5] since Cribier et al. performed the first implantation in 2002 [6]. Device and technical refinements have led to procedural success in most cases,

yet TAVI seems futile for some patients who die rapidly after the procedure or experience only a very small improvement in quality of life [1,2,7–9].

Current risk scores based on heart surgery are not very discriminating in this high-risk population and are not therefore suitable for TAVI [10,11]. Furthermore, the question of long-term benefit is not addressed by any of the current risk models. Thus, optimization of patient selection is a major challenge today in the context of the growing indications for TAVI [12].

We recently reported that ascending aortic calcification (AsAC), a surrogate of aortic stiffness, is a powerful predictor of cardiac outcomes after TAVI [13,14]. In another setting, we found that

* Corresponding author. Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69004, Lyon, France.

E-mail address: bharbaoui@gmail.com (B. Harbaoui).

abdominal aortic remodeling was predictive of coronary events [15]. Thus, total aortic calcification (TAC) burden could represent an integrative marker of cardiac risk encompassing coronary events and heart failure (HF). While the role of aortic biomechanics is often overlooked in the field of cardiology, we present the hypothesis that such an extra-cardiac marker could be of great value and novelty for predicting cardiac outcome after TAVI. Thus, the major objective of this study was to evaluate the effect of TAC burden, measured over the whole aorta by computed tomography (CT), on cardiac mortality, all-cause mortality, and a composite of HF hospitalization or mortality after TAVI. The secondary aim was to assess the contribution of 3 aortic segments (ascending, thoracic descending, and abdominal) on each of these outcomes after TAVI.

2. Methods

2.1. Patient population

From April 2009 through January 2015, 189 patients were scheduled for TAVI in our group of hospitals (Croix-Rousse, Louis Pradel, and Saint-Luc Saint-Joseph, Lyon, France) as part of an ongoing prospective cohort [13]. The multidisciplinary team determined eligibility and vascular access for TAVI on the basis of systematic clinical evaluation, angiographic assessment, CT, and transthoracic echocardiography. An Edwards SAPIEN valve (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA) was implanted in all eligible patients. Among patients who underwent TAVI, 164 with calcification measurable on at least 1 segment of the aorta on CT prior to TAVI were included. All patients provided written informed consent before undergoing the procedure, including consent for anonymous processing of their data. The study received ethical committee approval.

2.2. CT of the aorta

CT acquisition was performed on a Brilliance 64 CT scanner (Philips, Best, Netherlands) in the head-to-foot direction covering the whole thoracic and abdominal aorta, with the following parameters: number of detectors 64, individual detector width 0.625 mm, retrospective electrocardiogram gating, tube voltage/current 120 kV/600 mA s, pitch 0.2, and half rotation reconstruction. Contrast agent (80 ml) (Iomeron 400, Bracco, Italy) was injected at a rate of 3.5 ml/s followed by 50 ml of saline at the same rate. A bolus tracking method on the ascending aorta was used with a threshold of 200 UH. Reconstruction parameters for axial slices were 0.8 mm effective section thickness, 0.4 mm increment, and adapted field-of-view. Retrospective electrocardiogram-gated reconstruction was performed at 0%, 40%, and 75% of the R–R interval.

Analysis was performed with the IntelliSpace Portal (Philips, Best, Netherlands) on the 75% cardiac phase. All calcifications of the aorta were individually delineated from the aortic sinus to the aortic bifurcation with a semiautomatic segmentation tool available in the IntelliSpace Portal based on a level-set method constrained by the Hounsfield units of the delineated structures [16]. The total volume of the delineated aorta calcifications (TAC) and the total aortic volume were first calculated. Then, using 3-dimensional segmentation tools, the volume of aortic calcification was measured for 3 aortic segments: the ascending aorta (AsAC) from the aortic sinus to the left subclavian artery; the descending thoracic aorta (DAC), from the left subclavian artery to the aortic hiatus; and the abdominal aorta (AbAC), from the aortic hiatus to the aortic bifurcation. The same measures were performed for aortic volume. One trained operator blinded to clinical data and outcomes read all the CT scans. Inter-observer and intra-observer reproducibility of TAC were assessed in 2 samples of randomly

selected patients. TAC, AsAC, DAC, and AbAC were used both as crude variables and corrected for volume of the corresponding aortic segment.

2.3. Follow-up and outcomes

Patient history and treatment were retrieved from medical files and from review of hospital records. Survival status was obtained by telephone contact with patients, their relatives or carers, or their physicians. The primary outcome was cardiac mortality including sudden death, fatal myocardial infarction, and death from HF. Secondary endpoints were all-cause mortality and a composite of hospitalization for HF or death from HF. Post-procedural aortic regurgitation (PAR) was assessed on the final aortogram or on transthoracic echocardiography when aortography was not available.

2.4. Statistical methods

Qualitative variables are summarized as means \pm standard deviations, medians with interquartile ranges, or numbers and percentages, as appropriate. Interobserver and intraobserver reproducibility of TAC measurement was tested by the κ test and by a modified Bland–Altman plotting (mean of the 2 assessments on the x-axis and ratio of the 2 assessments on the y-axis).

Patients were classified according to TAC tertile. One-way analysis of variance, nonparametric analysis of variance (Mann–Whitney test), and the chi-square tests were used, as appropriate, to compare variables between tertiles. The correlations between TAC, AsAC, DAC, and AbAC were assessed with a linear regression analysis (Pearson's coefficient of correlation, r) after logarithmic transformation.

To assess the predictive value of TAC, AsAC, DAC, and AbAC, the different endpoints were first estimated by Kaplan–Meier survival curves (log-rank statistic) according to tertiles. Univariate Cox regressions were performed for putative predictors. A forward stepwise Cox multiple regression analysis was performed to assess the independent predictive value of TAC, AsAC, DAC, and AbAC after adjustment for EuroSCORE, atrial fibrillation, vascular access, estimated glomerular filtration rate, coronary artery disease, and PAR. A backward stepwise Cox multiple regression analysis was also performed for cardiac death. Additional models were used to take into account additional significant univariate predictors not included in the set of variables preselected for adjustment or significant differences in terms of baseline characteristics among tertiles.

To estimate the additional prognostic value of TAC, AsAC, DAC, and AbAC, the accuracy of different multivariable models of prediction was determined by using integrated discrimination improvement and net reclassification improvement (NRI) [17]. A receiver operating characteristic (ROC) curve approach was also used to allow for defining potential prognostic thresholds. The analyses were performed using SPSS software, release 20.0.0 (SPSS, Chicago, USA) and STATA 12 (Stata Corporation, College Station, USA). A p value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patient baseline characteristics

Among the 164 patients with an available CT scan, TAC could be assessed in 155 patients, AsAC in 164, DAC in 158, and AbAC in 155. The transfemoral approach was by far the most frequently used (Table 1). Of note, no difference was observed between TAC tertiles for comorbidities or aortic stenosis severity (measured according to

Table 1
Baseline characteristics of the whole cohort and according to tertile of TAC.

TAC	All patients (n = 164)	1 st tertile (10.4–6342.4 mm ³) (n = 51)	2 nd tertile (6415.6 to 13,750.1 mm ³) (n = 52)	3 rd tertile (13,836.2 to 54,081.0 mm ³) (n = 52)	p Value
Age, years	82.3 ± 8.7	79.9 ± 10.7	83.92 ± 6.9	83.5 ± 7.5	0.031
Men	47	42.3	42.3	54.9	0.336
Pulse pressure, mmHg	61 ± 18	60 ± 17	58 ± 20	65 ± 19	0.198
Mean blood pressure, mmHg	90 ± 13	90 ± 12	89 ± 15	91 ± 13	0.786
Logistic EuroSCORE, %	20.6 ± 10.5	17.1 ± 9.5	21.7 ± 9.2	22.5 ± 11.6	0.017
NYHA class III or IV	63.4	61.4	65.1	60	0.681
TAC, mm ³	11,812.1 ± 9023.1	3106.3 (1912.5–4874.3)	9945.9 (7852.6–11,926.3)	20,128.6 (16,582.3–25,151.3)	–
Calcification of aortic ring, mm ³	1370.3 ± 1010.1	748.7 (479.1–1462.8)	971.9 (559.5–18,23.3)	1624.8 (1023.0–2474.6)	<0.001
Approach					
Transfemoral	64.6	72.5	73.1	48.1	0.01
Transapical	21.1	15.7	11.5	32.7	0.017
Transaortic	15.9	13.5	15.4	19.6	0.687
Medical history					
Hypertension	75.6	65.4	82.7	78.4	0.102
Dyslipidemia	40.2	40.4	44.2	39.2	0.863
Diabetes mellitus	27.4	25.5	21.2	32.7	0.403
Active smoking	3.7	3.8	5.8	1.9	0.605
Obesity	15.2	13.5	17.3	11.8	0.710
Coronary artery disease	57.3	46.2	63.5	64.7	0.101
Previous CABG	15.2	1.9	21.2	23.5	0.004
PTCA	32.3	30.8	32.7	35.3	0.887
COPD	30.5	38.5	26.9	21.6	0.154
Stroke	16.5	15.4	15.4	21.6	0.635
Peripheral artery disease	26.2	25.5	17.3	37.3	0.069
Permanent pacemaker	12.2	9.6	15.4	11.8	0.663
Atrial fibrillation	41.5	30.8	51.9	43.1	0.09
eGFR, ml/min	55.7 ± 25	59 ± 24.8	56.9 ± 27.1	51 ± 22.7	0.252
Pre-procedural echocardiographic findings					
Aortic valve area, cm ²	0.63 ± 0.31	0.62 ± 0.31	0.66 ± 0.31	0.61 ± 0.31	0.696
Mean aortic valve gradient, mmHg	44.9 ± 14.2	47.6 ± 14.1	43.7 ± 14.9	42.8 ± 13.8	0.288
Left ventricular ejection fraction, %	54.3 ± 12.3	56.8 ± 11.4	52.7 ± 12.6	53.7 ± 12.9	0.280
Post procedural aortic regurgitation grade ≥2	8.5	7.8	1.9	13.5	0.219

Values are median (interquartile range) or %. CABG = coronary artery bypass grafting; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; NYHA = New York Heart Association; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; TAC = total aortic calcification.

echocardiographic data or left ventricular ejection fraction). Older age, higher EuroSCORE, and previous coronary artery bypass graft (CABG) surgery were more frequent in the 2 highest tertiles. High TAC was also associated with increased aortic ring calcification and a more frequent use of the transapical approach. Concerning peri-procedural complications, there was no significant difference between tertiles except for pacemaker implantation, which was higher in the 2 highest tertiles (tertile 1, n = 4; tertile 2, n = 18; and tertile 3, n = 11; p = 0.04).

3.2. Assessment of TAC with CT

TAC volume ranged from 10.4 mm³ to 54,081 mm³. AsAC volume ranged from 0 mm³ to 19,702.1 mm³, DAC volume from 0 mm³ to 33,700 mm³, and AbAC volume from 10.4 mm³ to 17,600 mm³. Correlations between TAC, AsAC, DAC, and AbAC are summarized in Table S1. All segmental calcification loads were correlated but the worse association was found between the 2 extreme segments, i.e. between the ascending and the abdominal ones (r = 0.492; p < 0.001).

Intraobserver and interobserver concordance for tertiles of TAC were κ = 1 and κ = 0.83, respectively. Modified Bland–Altman also showed good intraobserver and interobserver reproducibility (Fig. S1).

3.3. Predictors of outcome

After a median follow-up of 565 days (interquartile range: 246

to 1000), we observed 26 cardiac deaths, 52 all-cause deaths, and 55 composite HF endpoints (including 47 hospitalizations for HF). The number and cause of death and composite heart failure endpoint according to tertiles of TAC are summarized in Fig. S2. Age, EuroSCORE, estimated glomerular filtration rate, and PAR were significantly associated with the primary outcome (Table S2). EuroSCORE was also significantly associated with both secondary outcomes. Pulse pressure and pre-TAVI mean aortic gradient were significantly associated with the composite HF endpoint.

3.4. Prognostic value of TAC

In Kaplan–Meier analysis (Fig. 1), cardiac mortality increased with increasing TAC tertile (p < 0.0001). The same results were observed for the secondary outcomes but were non-significant for all-cause mortality (p = 0.071).

In the multivariable Cox model (Table 2), TAC (tertile 3 vs. 1) remained significantly associated with the primary endpoint (HR: 16.74; 95% confidence interval [CI]: 2.21 to 127.05; p = 0.006) and became significantly associated with all-cause mortality (HR: 2.39; 95% CI: 1.18 to 4.84; p = 0.015). A non-significant increase for the composite HF endpoint was observed (HR: 1.84; 95% CI: 0.87 to 3.90; p = 0.110). In another model using age, transapical approach and history of CABG, the results were essentially the same; TAC (tertile3 vs. tertile1) remains an independent predictor of cardiac mortality and of all-cause mortality; in addition, with this adjustment, TAC also predicts the composite heart failure endpoint (Table S3).

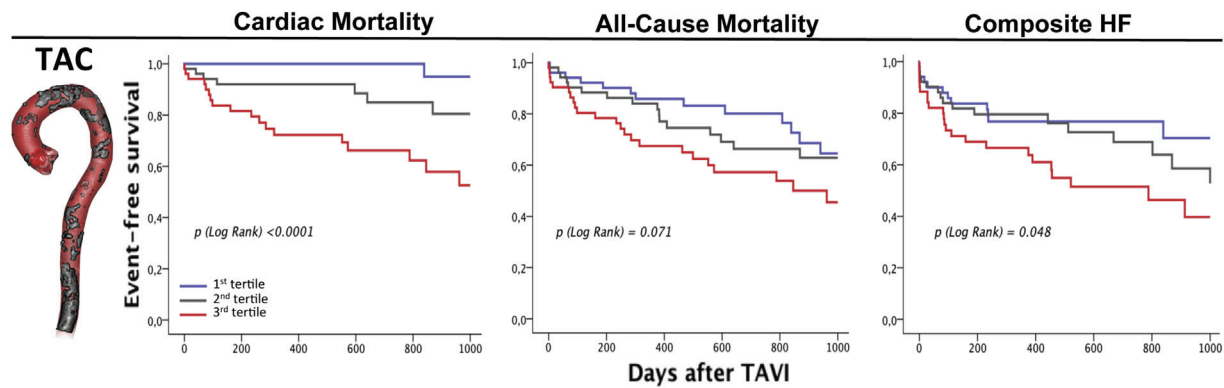


Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves for cardiac mortality, all-cause mortality, and the composite of heart failure hospitalization or death, according to TAC tertile. HF = heart failure; TAC = total aortic calcification; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

Table 2

Prognostic value of TAC, AsAC, DAC, and AbC in multivariable Cox regression analyses.^a

Variable	Cardiac mortality		All-cause mortality		Heart failure (hospitalization/death)	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
TAC						
Tertile 2 vs. 1	5.05 (0.60–42.18)	0.135	1.20 (0.55–2.61)	0.642	1.30 (0.59–2.86)	0.522
Tertile 3 vs. 1	16.74 (2.21–127.05)	0.006	2.39 (1.18–4.84)	0.015	1.84 (0.87–3.90)	0.110
AsAC						
Tertile 2 vs. 1	3.42 (0.72–16.22)	0.122	1.20 (0.56–2.56)	0.634	1.25 (0.59–1.25)	0.568
Tertile 3 vs. 1	7.17 (1.63–31.49)	0.009	1.77 (0.89–2.53)	0.105	2.29 (1.12–4.66)	0.023
DAC						
Tertile 2 vs. 1	6.28 (0.78–50.76)	0.085	1.06 (0.49–2.28)	0.885	1.39 (0.63–3.06)	0.412
Tertile 3 vs. 1	14.24 (1.87–108.38)	0.010	1.75 (0.86–3.56)	0.122	1.51 (0.69–3.30)	0.300
AbAC						
Tertile 2 vs. 1	2.08 (0.40–10.95)	0.388	1.18 (0.56–2.51)	0.661	1.23 (0.57–2.64)	0.596
Tertile 3 vs. 1	7.56 (1.70–33.64)	0.008	2.02 (1.01–4.01)	0.045	1.27 (0.58–2.77)	0.554

TAC = total aortic calcification; AAC = ascending aortic calcification; DAC = descending aortic calcification; AbAC = abdominal aortic calcification; HR = hazard ratio.

^a Adjusted for EuroSCORE, atrial fibrillation, vascular access, estimated glomerular filtration rate, coronary artery disease, and post-procedural aortic regurgitation.

The same results were observed for TAC, corrected for aortic volume (Table S4).

3.5. Prognostic significance of aorta calcification segments

In Kaplan–Meier analysis (Fig. 2), increases in AsAC, DAC, and AbAC were all associated with a reduced event-free survival with respect to cardiac death. For the secondary outcomes, we observed no significant association but only a trend concerning AsAC and the composite HF endpoint ($p = 0.074$).

In the multivariable Cox model (Table 2), belonging to the highest calcification tertile was associated with an increased hazard for the primary outcome, and this was true for each segment. Similar results were obtained by using a backward stepwise Cox regression model (data not shown). Regarding secondary outcomes, tertile 3 of AbAC was significantly associated with all-cause mortality (HR: 2.02; 95% CI: 1.01 to 4.01; $p = 0.045$) and tertile 3 of AsAC with composite HF endpoint (HR: 2.29; 95% CI: 1.12 to 4.66; $p = 0.023$). For the composite HF endpoint, adding pre-TAVI mean aortic gradient or pulse pressure did not change the results. The same results were observed were AsAC, DAC, and AbAC corrected for aortic volume (Table S4).

3.6. Improvement in risk stratification by TAC

The addition of TAC into the survival model on top of EuroSCORE, atrial fibrillation, and PAR was associated with a significant improvement in discrimination for cardiac mortality (integrated discrimination improvement: 10%; 95% CI: 1.8–23.5%; $p = 0.004$;

continuous NRI: 41.6%; 95% CI: 13.4–63.3%; $p < 0.001$). Similarly, the addition of DAC or AbAC to EuroSCORE, atrial fibrillation, and PAR was associated with a significant improvement in discrimination, (with both integrated discrimination improvement and NRI). In contrast, AsAC was not associated with a significant improvement in discrimination.

For the composite HF endpoint and all-cause mortality, none of the calcification variables improved discrimination over EuroSCORE, atrial fibrillation, and PAR (all $p > 0.10$).

The Area under the ROC curves were rather mitigate, the best values being observed for cardiac mortality and with TAC (Table S5). More specifically, a TAC volume of 17480 mm³ had a 83.3% Sensitivity and a 48.3% Specificity to predict cardiac death.

4. Discussion

The present study demonstrates that calcification burden of the whole aorta is a strong independent predictor of cardiac mortality after TAVI. This is probably because each segment conveys a particular and additive significance, the proximal one being more related to HF. To our knowledge, this is the first study to evaluate quantitatively aortic calcifications of the entire aorta and to highlight the specific prognostic value of each segment of the aorta on mortality and morbidity, with a very robust statistical model.

4.1. Prognostic effect of aortic calcification burden

The main result of the present study was that TAC was a strong independent predictor of mortality after TAVI. The most powerful

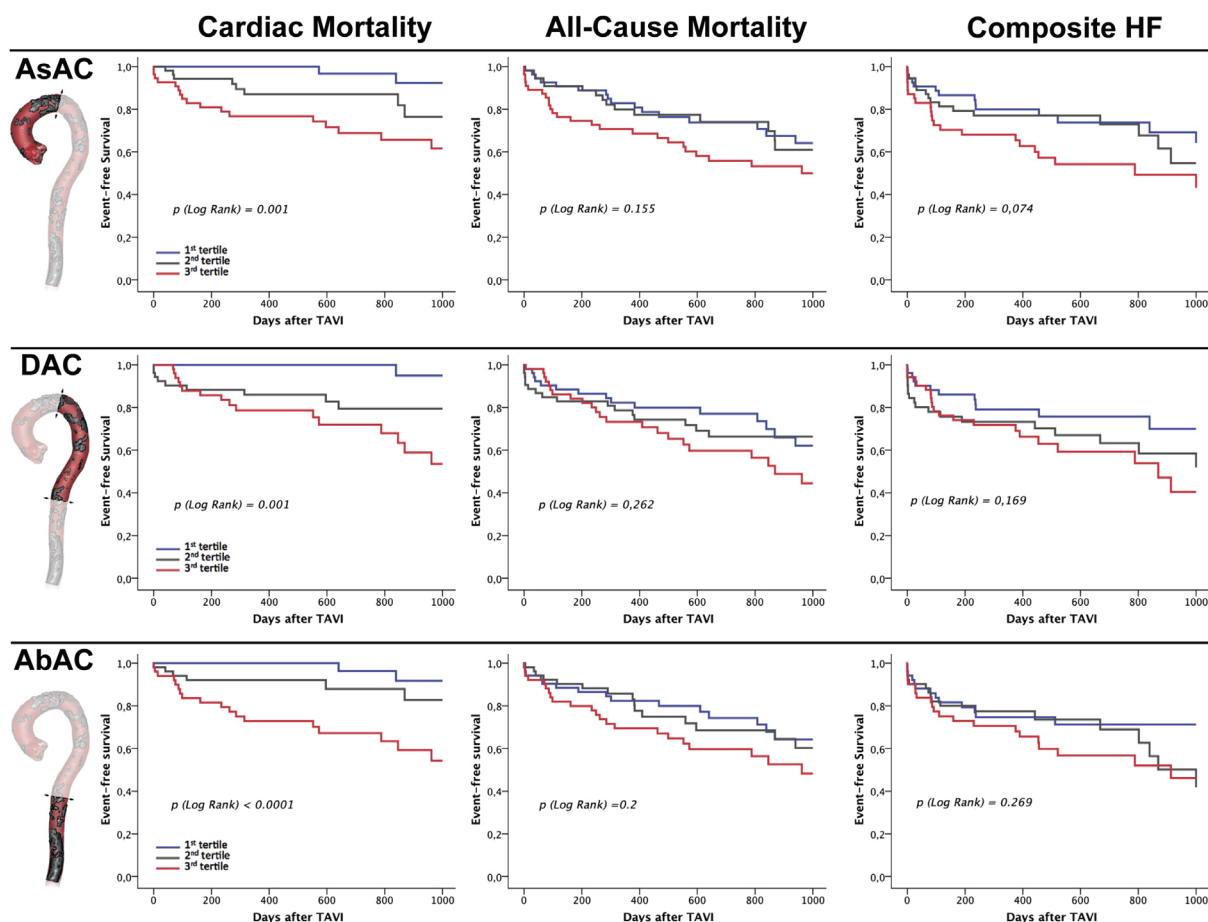


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves for cardiac mortality, all-cause mortality, and the composite of heart failure hospitalization or death according to tertile of each segment of the aorta. AsAC = ascending aortic calcification; DAC = descending aortic calcification; AbAC = abdominal aortic calcification; HF = heart failure; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

association concerned cardiac mortality with an association even after adjustment for major confounders such as EuroSCORE (which include age), atrial fibrillation, vascular access, estimated glomerular filtration rate, coronary artery disease, and PAR. This association was also found when calcifications were considered separately on each aortic segment. NRI and integrated discrimination improvement analyses showed that the best improvement in prediction was obtained with TAC as compared to each individual segment, suggesting a cumulative effect of calcification burden of each part of the aorta for the prediction of cardiac mortality. In addition, a similar association was observed with TAC and all-cause mortality, but was only found with AbAC when segments were analyzed separately.

This contribution of each segment of the aorta to cardiac mortality is consistent with previous reports obtained in different settings. Concerning the ascending aorta, our group has already shown that calcification burden is predictive of cardiac mortality after TAVI [13]. We have also shown in a large cohort of hypertensive patients that abdominal aortic remodeling assessed by angiography is predictive of coronary-related deaths [15]. Abdominal aorta calcification was also found to be an independent predictor of vascular morbidity and mortality when evaluated by lateral lumbar radiograms [18] and predicted all-cause mortality and nonfatal cardiovascular events in hemodialysis patients when evaluated by CT [19]. However, a major limitation of these previous studies is their important heterogeneity concerning both imaging techniques and the fact that only part of the aorta was studied. In

this respect, our comprehensive analysis of the aorta shows the improvement in prediction of cardiac outcome by considering the entire aorta as compared with 1 particular segment. This prognostic significance seems of particular relevance in the context of TAVI patients who often have a markedly remodeled aorta. It extends our previous finding [13] and shows that it is possible to further improve prediction by considering the whole aorta. Above all, our study emphasizes the major contribution of the aorta, which is currently somewhat neglected, to cardiac events.

4.2. Aortic calcification is an integrative marker of cardiac events

Each aortic segment appeared associated with cardiac deaths. AsAC was significantly associated with HF after TAVI. At variance with cardiac mortality, the calcification burden of the other segments was not associated with HF. This suggests that AsAC is predictive of both HF and nonheart-failure mortality while DAC and AbAC are mainly predictive of nonheart-failure-related deaths, making TAC an integrative marker of global cardiac mortality. This is likely explained by histological considerations. Vascular calcification occurs at 2 distinct sites within the vessel wall: the intima and the media. The mechanisms leading to these 2 different locations and their clinical consequences are not the same [20]. Intimal calcification is associated with atherosclerosis whereas medial calcification is not; it is closely associated with elastin and vascular smooth muscle cells and thereby promotes aortic stiffening [20]. The wall of the ascending aorta has the highest density in elastic

fibers [21], thereby allowing that it to provide a buffering function during left ventricular ejection. Media calcification burden is proportional to the quantity of intra-parietal elastin, which explains its predominance in the thoracic aorta [22]. Together with elastin disruption and collagen deposition, calcifications at this level will lead to aortic stiffening and to the persistence of a high afterload after TAVI, impaired myocardial perfusion, and, consequently, to HF [23,24]. Aortic stiffness has indeed been related to cardiovascular morbidity or mortality [25] and to HF [26] in other settings. In the context of TAVI, the remaining high vascular load will continue to exert its harmful effect on left ventricular function over the long term [13,27]. This may explain the incomplete regression of left ventricular hypertrophy associated in some high-risk patients with severe aortic stenosis and severe left ventricular hypertrophy undergoing TAVI [28].

On the contrary, calcifications of the intima, albeit present all along of the aorta, mainly affect the abdominal part of the aorta. This is consistent with the worse correlation found between AbAC and AsAC than with DAC in our study. Intimal aortic calcific burden likely reveals global vascular atherosclerotic load thereby being a potent cardiovascular risk marker [22]; this is probably particularly true at the coronary level [29]. Thoracic aorta calcifications are associated with coronary calcium assessed by CT [30] on the one hand, and with the severity of coronary artery disease at angiography on the other [31]. Furthermore, a previous work highlighted that patients with severe aortic stenosis and coexisting coronary artery disease have more extensive arteriosclerotic changes in the thoracic aorta compared to those with aortic stenosis alone [32]. Altogether, this may explain why each segment's calcification is associated with an increased risk of cardiac deaths in our study, with a presumably large contribution of coronary-related deaths. A comprehensive illustration of these concepts and their effect on

outcome after TAVI is presented in Fig. 3.

4.3. Clinical implications for prediction of outcome after tavi

For some patients, TAVI can be a futile intervention even after procedural success, which raises ethical and cost-effectiveness concerns. Currently, some patients die shortly after TAVI or show only a very small improvement in quality of life [1,2,7–9]. According to recent registries, between 25% and 30% of the patients die within the first year following TAVI [33,34]. In patients with a contraindication for surgery, almost half die or achieve only a small improvement in quality of life in the same period [1,7]. Easy tools for prediction of outcome after TAVI are lacking. Indeed, traditional surgical risk scores, including the logistic EuroSCORE, EuroSCORE II, and the STS score, have failed to identify patients who would benefit most from TAVI [10,11].

An important aspect is the evaluation of frailty, which appears essential in this elderly population [9]. Concerning cardiac outcome, most efforts have been directed toward “strict cardiac indices” such as NT-pro-B-type natriuretic peptide [35], atrial fibrillation [36], low stroke volume index, low gradient, and low ejection fraction, all of which were associated with higher mortality [37]. We propose to complete this study with an aortic evaluation as it presents a major determinant of cardiac event-free survival, an aspect that is currently neglected in such patients. In addition, assessment of aortic calcification fits very well in the routine work-up of patients before intervention. We do not intend to define a strict threshold based on our results. Aortic calcifications should be regarded as one criteria among a bunch of other ones. Yet, based on the tertile analysis and on the ROC curve approach, one can assume that selecting a TAC threshold somewhere between 14,000 and 17,000 mm³ would identify a population at very high risk of poor

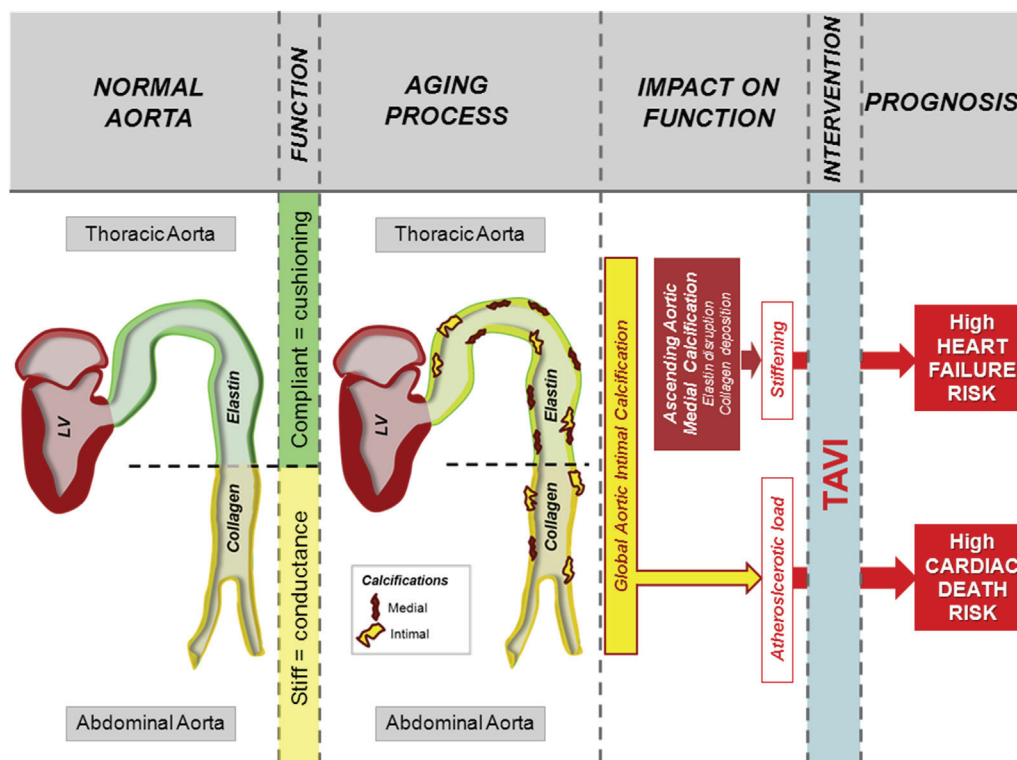


Fig. 3. Segmental aortic calcifications, significance, and consequences after TAVI. Aortic calcifications occur at 2 distinct sites within the vessel wall: the intima and the media. Media calcification burden is proportional to the quantity of intra-parietal elastin; thereby it may explain why it is predominant in thoracic aorta. Both intimal and medial calcifications may play a role on outcomes, as a cardiovascular marker or as a surrogate of stiffness, respectively. LV = Left Ventricle; TAVI = Transcatheter aortic valve implantation.

outcome after TAVI. This threshold should be refined with further studies in larger cohorts. This is particularly important in the context of the growing indications for TAVI [12].

4.4. Study limitations

Although sizeable, our cohort does not include as many patients as in recent registries of TAVI [1,2]. However, almost all of the associations identified in this study are clear and very significant, demonstrating their power. Other mechanisms could be involved in aortic stiffness, especially in elderly people. With aging, vessels contain less elastin and more collagen [38], and calcification burden forms only a part of aortic stiffness. Other ways to assess aortic stiffness may be proposed but may be difficult to obtain in this elderly population presenting severe aortic stenosis with hemodynamic changes [27] and a high prevalence of atrial fibrillation [39]. Thus, TAC offers the advantage of being strictly independent of the hemodynamic condition, as emphasized recently [14]. CT cannot differentiate accurately each type of calcification; however, both types of calcification correlate with significant morbidity and mortality (namely atherosclerosis and aortic stiffness) allowing for a global cardiac risk appraisal.

5. Conclusions

Our results emphasize that TAC is a powerful independent predictor of mortality after TAVI. This new tool is feasible to carry out, with good accuracy and reproducibility and without adding further exams or cost. A new specific “TAVI score risk” should integrate this variable to help physicians in the decision-making process and avoid futile interventions.

Acknowledgments

Sophie Rushton-Smith PhD (MedLink Healthcare Communications) provided editorial assistance, limited to editing and formatting, and was funded by the authors.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.013>.

References

- [1] M.B. Leon, C.R. Smith, M. Mack, et al., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 1597–1607.
- [2] C.R. Smith, M.B. Leon, M.J. Mack, et al., Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients, *N. Engl. J. Med.* 364 (2011) 2187–2198.
- [3] S.R. Kapadia, M.B. Leon, R.R. Makkar, et al., 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial, *Lancet* 385 (2015) 2485–2491.
- [4] M.J. Mack, M.B. Leon, C.R. Smith, et al., 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial, *Lancet* 385 (2015) 2477–2484.
- [5] A.P. Kappetein, PARTNERS in the future of surgical aortic valve replacement, *Lancet* 385 (2015) 2439–2441.
- [6] A. Cribier, H. Eltchaninoff, A. Bash, et al., Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description, *Circulation* 106 (2002) 3006–3008.
- [7] M.R. Reynolds, E.A. Magnuson, Y. Lei, et al., Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis, *Circulation* 124 (2011) 1964–1972.
- [8] M.R. Reynolds, E.A. Magnuson, K. Wang, et al., Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AORTic TraNscatheter Valve) trial (Cohort A), *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (2012) 548–558.
- [9] B.R. Lindman, K.P. Alexander, P.T. O’Gara, J. Afzal, Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement, *JACC Cardiovasc Interv.* 7 (2014) 707–716.
- [10] Y. Watanabe, K. Hayashida, T. Lefevre, et al., Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv.* 81 (2013) 1053–1060.
- [11] H. Takagi, M. Niwa, Y. Mizuno, et al., A meta-analysis comparing observed 30-day all-cause mortality with the society of thoracic surgeons predicted risk of mortality in contemporary studies using valve academic research consortium definitions, *Int. J. Cardiol.* 168 (2013) 1598–1602.
- [12] R. Lange, S. Bleiziffer, D. Mazzitelli, et al., Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future, *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (2012) 280–287.
- [13] B. Harbaoui, P.Y. Courand, P. Charles, et al., Aortic calcifications present the next challenge after TAVR, *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (2015) 1058–1060.
- [14] B. Harbaoui, P.Y. Courand, N. Girerd, P. Lantelme, Aortic stiffness: complex evaluation but major prognostic significance before TAVR, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 1521–1522.
- [15] B. Harbaoui, P.Y. Courand, H. Milon, et al., Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: potential implications for prevention, *Atherosclerosis* 243 (2015) 161–168.
- [16] B. Mory, R. Ardon, A.J. Yezzi, J. Thiran, Non-euclidean image-adaptive radial basis functions for 3D interactive segmentation, 2009 IEEE 12th Int. Conf. Comput. Vis. Kyoto, Jpn. (2009) 787–794.
- [17] H. Uno, L. Tian, T. Cai, I.S. Kohane, L.J. Wei, A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data, *Stat. Med.* 32 (2013) 2430–2442.
- [18] P.W. Wilson, L.I. Kauppila, C.J. O’Donnell, et al., Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality, *Circulation* 103 (2001) 1529–1534.
- [19] H.E. Yoon, S. Chung, H.C. Whang, et al., Abdominal aortic calcification is associated with diastolic dysfunction, mortality, and nonfatal cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients, *J. Korean Med. Sci.* 27 (2012) 870–875.
- [20] D. Proudfoot, C.M. Shanahan, Biology of calcification in vascular cells: intima versus media, *Herz* 26 (2001) 245–251.
- [21] A. Tsamis, J.T. Krawiec, D.A. Vorp, Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review, *J. R. Soc. Interface* 10 (2013) 20121004.
- [22] J. Atkinson, Aging of arterial extracellular matrix elastin: etiology and consequences, *Pathol. Biol.* 46 (1998) 555–559.
- [23] H.H. Dao, R. Essalihi, C. Bouvet, P. Moreau, Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension, *Cardiovasc Res.* 66 (2005) 307–317.
- [24] P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha, et al., Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention, *J. Hypertens.* 31 (2013) 1517–1526.
- [25] C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis, Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 1318–1327.
- [26] G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan, et al., Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study, *Circulation* 121 (2010) 505–511.
- [27] R. Yotti, J. Bermejo, E. Gutierrez-Ibanez, et al., Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement, *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (2015) 423–433.
- [28] B.R. Lindman, W.J. Stewart, P. Pibarot, et al., Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations, *JACC Cardiovasc Interv.* 7 (2014) 662–673.
- [29] A. Eisen, A. Tenenbaum, N. Koren-Morag, et al., Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death, *Circulation* 118 (2008) 1328–1334.
- [30] Y. Adler, E.Z. Fisman, J. Shemesh, et al., Spiral computed tomography evidence of close correlation between coronary and thoracic aorta calcifications, *Atherosclerosis* 176 (2004) 133–138.
- [31] K. Watanabe, T. Hiroki, N. Koga, Relation of thoracic aorta calcification on computed tomography and coronary risk factors to obstructive coronary artery disease on angiography, *Angiology* 54 (2003) 433–441.
- [32] S. Goland, A. Trento, L.S. Czer, et al., Thoracic aortic arteriosclerosis in patients with degenerative aortic stenosis with and without coexisting coronary artery disease, *Ann. Thorac. Surg.* 85 (2008) 113–119.
- [33] N.E. Moat, P. Ludman, M.A. de Belder, et al., Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (2011) 2130–2138.
- [34] M. Gilard, H. Eltchaninoff, B. Lung, et al., Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients, *N. Engl. J. Med.* 366 (2012) 1705–1715.
- [35] H.B. Ribeiro, M. Urena, F. Le Ven, et al., Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.* 113 (2014) 851–859.
- [36] A. Maan, E.K. Heist, J. Passeri, et al., Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement, *Am. J.*

- Cardiol. 115 (2015) 220–226.
- [37] M.F. Eleid, K. Goel, M.H. Murad, et al., Meta-analysis of the prognostic impact of stroke volume, gradient, and ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.* 116 (2015) 989–994.
- [38] S.J. Zieman, V. Melenovsky, D.A. Kass, Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 (2005) 932–943.
- [39] S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, et al., Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 2588–2605.

F. PERSPECTIVES

1. Rigidité vasculaire et coronaropathies

La synthèse de nos travaux autour de la rigidité vasculaire et la pathologie coronaire peut être la suivante :

- Il existe un lien fort entre rigidité aortique et survenue de rupture de plaque coronaire. Ce lien pourrait résider dans l'interaction entre les rigidités vasculaires régionale (aortique) et locale (coronaire). Cette rigidité coronaire locale peut désormais être appréciée par un nouvel outil, la VOP coronaire. La figure 32 résume le paradigme de l'interaction rigidité coronaire locale et régionale.

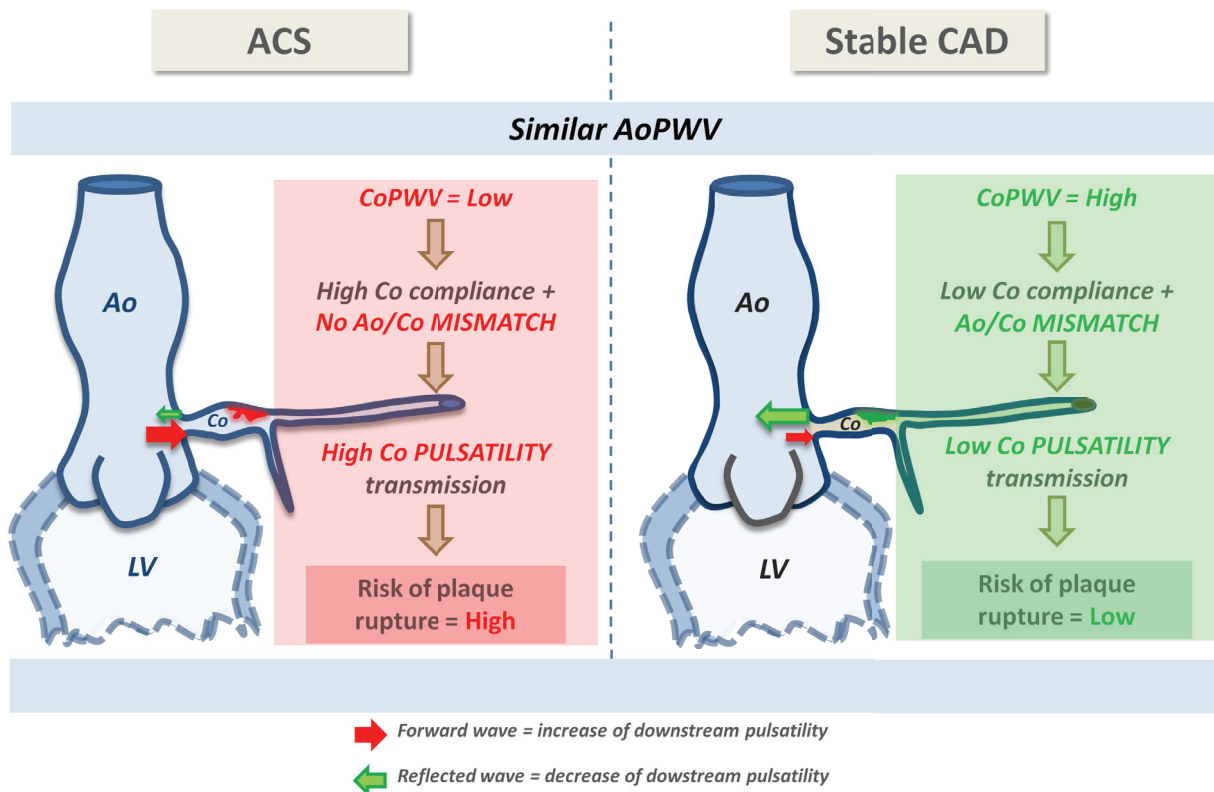


Figure 32 : Paradigme de l'interaction rigidité aortique et rigide coronaire dans la survenue d'une rupture de plaque.

En cas d'artère coronaire compliant, la pulsatilité aortique pourrait être transmise jusqu'au niveau d'une plaque vulnérable provoquant sa rupture.

En cas d'artère coronaire rigide la pulsatilité aortique sera en partie réfléchi par le « compliance mismatch », diminuant le risque de rupture de plaque. Par ailleurs, les plaques non « compliantes » sont plutôt de phénotype stable

Ces travaux peuvent nous ouvrir les perspectives suivantes.

a) Etudes épidémiologiques

- (1) Collaboration avec le registre national Suisse des syndromes coronaires aigus, SPUM.

Dans la lignée du premier travail de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'impact pronostique de la rigidité vasculaire appréciée par la mesure de la pression pulsée chez une population de plus de 5000 patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu. En effet malgré une amélioration nette de la prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde, le taux d'événements après retour à domicile reste élevé (219). Les résultats préliminaires de ce travail présentés à l'ESC 2017 montrent que la pression pulsée mesurée à l'admission prédit la récurrence d'infarctus du myocarde après un an de suivi comme illustré sur la figure 33. Ces résultats sont confirmés par une analyse de régression de Cox multi-variée après ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaire, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le traitement et les comorbidités. Les résultats de ce travail pourraient conduire à une adaptation de la prévention secondaire chez les patients avec rigidité vasculaire importante.

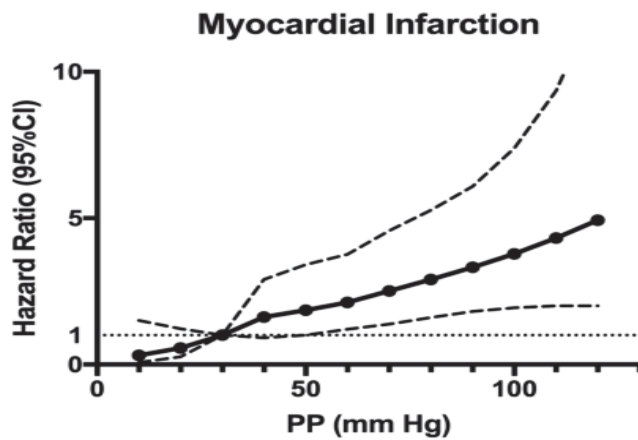


Figure 33 : Représentation de l'évolution du Hazard Ratio et de l'intervalle de confiance à 95% pour la récurrence d'infarctus du myocarde en fonction de l'élévation de la pression pulsée.

(2) Inflammation, rigidité vasculaire et maladie coronaire

Nous proposons d'étudier les liens entre inflammation/athérosclérose et inflammation/ rigidité vasculaire. Nous allons évaluer sur une cohorte de plus de 5000 patients, les corrélations entre marqueurs de rigidité vasculaire (pression pulsée, VOP carotido-fémorale chez 1000 patients), marqueurs d'inflammation (HsCRP, IL6), marqueurs de maladies athéromateuses (doppler carotides et fémorales, index de pression systolique chez 1000 patients) et événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mortalité cardio-vasculaire). Ces liens n'ont jamais été mis en évidence au sein d'une même population. Récemment l'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire dans la maladie athéromateuse a été soulignée mais les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas complètement élucidés. Compte tenu des liens développés plus haut entre rigidité vasculaire, athérosclérose et

inflammation il serait intéressant d'étudier si tous les événements cardio-vasculaires ont les mêmes liens avec athérosclérose, rigidité vasculaire et inflammation.

b) Etudes fondamentales

(1) Développement de la mesure de la vitesse de l'onde de pouls

Nous allons poursuivre le développement de la VOP coronaire. La mise au point d'une plateforme permettant la mesure de la VOP coronaire en routine clinique est indispensable afin de pouvoir conduire des études multicentriques d'évaluation de ce paramètre. Nous avons obtenu le soutien financier de Pulsalys en vue du montage d'une start-up. Plusieurs étapes sont planifiées.

Une étude animale sur 10 cochons est en cours de réalisation à l'école Vetagro Lyon Sup. Plusieurs manipulations sont prévues avec les objectifs suivants :

- tester la reproductibilité de la VOP coronaire dans différentes conditions de pression artérielle et de fréquence cardiaque.
- comparer différentes méthodologies d'acquisition de la VOP coronaire.
- étudier l'effet d'une sténose sur la VOP coronaire et l'effet de l'implantation d'un stent.

Sur le plan méthodologique, nous utiliserons 2 guides de pression par animal ainsi que 2 moniteurs. Pour des raisons éthiques nous n'avons pas pu utiliser cette méthodologie lors de notre travail chez l'homme.

c) Etudes cliniques

(1) Relations rigidité vasculaire et ischémie myocardique chronique

(a) Les propriétés mécaniques du vaisseau coronaire peuvent-elles moduler la capacité d'une sténose épigardique à entraîner une ischémie ?

Pour une sténose donnée, la valeur de FFR pourrait varier en fonction de la rigidité vasculaire ce qui pourrait impacter la décision thérapeutique chez les patients en zone grise de FFR (220). Une étude préliminaire montrant une corrélation VOP coronaire-FFR a été présentée à l'ESC cette année (Poster ESC Barcelona 2017).

(b) -Relation rigidité coronaire et atteinte de la microcirculation

La microcirculation représente 90% du volume sanguin coronaire et reste sous-étudiée par manque de moyens d'exploration. Sa dysfonction pourrait expliquer bon nombre de situations cliniques tel que l'angor ou l'ischémie myocardique documentée avec artères coronaires épigardique angiographiquement normales. Par ailleurs, certains patients continuent d'être symptomatique et de présenter une ischémie malgré la levée de la sténose épigardique, la microcirculation est alors souvent incriminée par défaut. La rigidité coronaire pourrait impacter la microcirculation coronaire, elle pourrait être un marqueur précoce de dysfonction endothéliale et donc de future athérosclérose (221). Nous proposons d'étudier en parallèle la VOP coronaire et des marqueurs de dysfonction microvasculaire chez des patients avec ischémie documentée et absence de sténose coronaire angiographiquement significative.

(2) Relations rigidité vasculaire et ischémie myocardique aigue

(a) - Les propriétés mécaniques de l'aorte, des artères coronaires et de la plaque d'athérome peuvent-elles moduler la rupture de plaque ?

Le type de remodelage, l'histologie et les propriétés biomécaniques des plaques d'athérome stables et instables sont différents. Notre étude pilote suggère que ces constatations pourraient être valables à l'échelle de la compliance de l'artère coronaire. L'étude des liens entre rigidité focale au niveau de la plaque, rigidité locale au niveau de l'artère coronaire et rigidité régionale au niveau de l'aorte pourrait nous éclairer sur la physiopathologie de la rupture de plaque. Cette étude ambitieuse nécessitera la participation de plusieurs centres. Il s'agit de suivre longitudinalement des patients dont la VOP coronaire et la rigidité vasculaire par VOP carotido-fémorale ont été mesurées et d'évaluer la survenue d'événements coronaires. Nous prévoyons d'étudier la corrélation de la VOP coronaire avec la distensibilité coronaire mesurée par OCT (rigidité coronaire focale) dans un sous-groupe de patients présentant une coronaropathie stable et instable.

(3) Relation rigidité vasculaire et angioplastie coronaire

Dans notre étude sur la VOP coronaire, nous avons constaté une élévation de la VOP coronaire en post stenting (Figure 34). Ces résultats font écho à une précédente étude qui avait fait les mêmes constatations sur la VOP carotido-fémorale après implantation d'un stent au niveau de l'aorte abdominale (222). Ainsi nous pourrions évaluer l'impact de différents types de stent sur les propriétés biomécaniques des artères coronaires. Ward et al (223) ont montré sur une étude en IVUS que l'implantation d'un stent coronaire provoquait une élévation de la compliance en amont du site d'angioplastie. Ils ont également décrit que les ruptures de plaque dans des artères précédemment stentées étaient localisées en amont du site d'angioplastie, suggérant une

influence du compliance mismatch local. Ainsi des stents biorésorbables ou des ballons actifs pourraient impacter la biomécanique artérielle locale différemment.

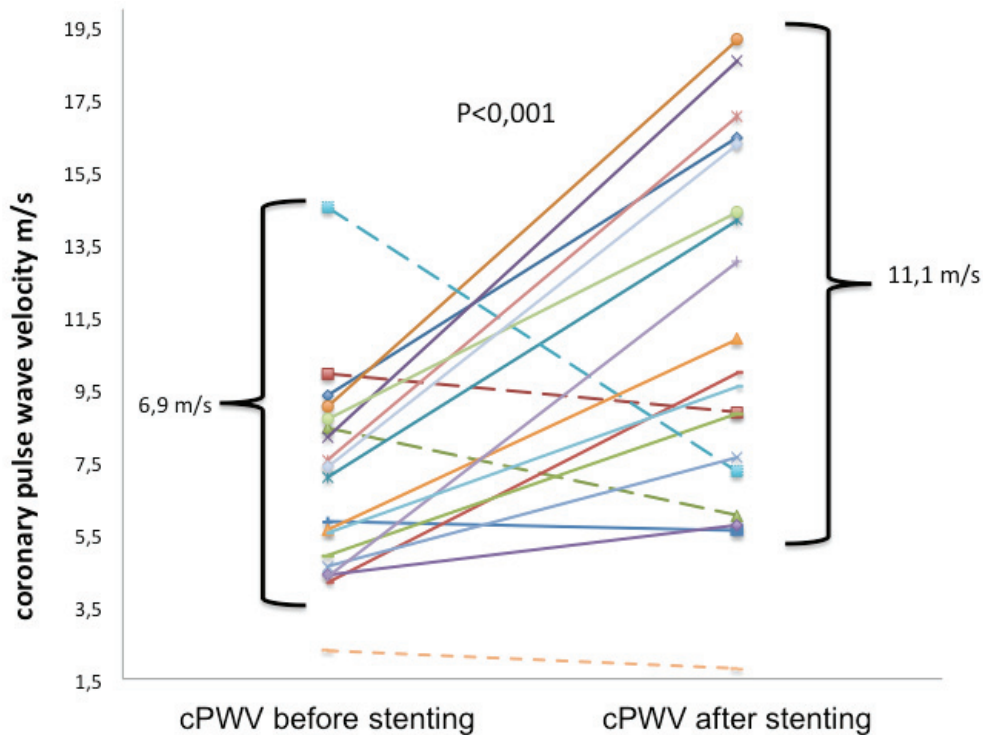


Figure 34 : Evolution de la VOP coronaire (cPWV) après implantation d'un stent.
Après implantation d'un stent on constate une augmentation de la VOP coronaire témoignant d'une rigidification de l'artère coronaire.

(4) Autres pistes d'évaluation des propriétés mécaniques de la paroi coronaire

L'élastographie ultrasonore consiste à estimer l'élasticité d'un tissu mou à partir de techniques de traitements de séquences d'images échographiques rétrodiffusées par celui-ci alors qu'il se déforme. Nous prévoyons une étude de faisabilité au niveau coronaire en collaboration avec le laboratoire Creatis.

2. Rigidité vasculaire et TAVI

La synthèse de nos travaux autour de la rigidité vasculaire et le TAVI est la suivante :

La rigidité vasculaire joue un rôle pronostique important dans la survenue ou la persistance d'insuffisance cardiaque en post TAVI tel que résumé sur la figure 35 tirée de la publication³.

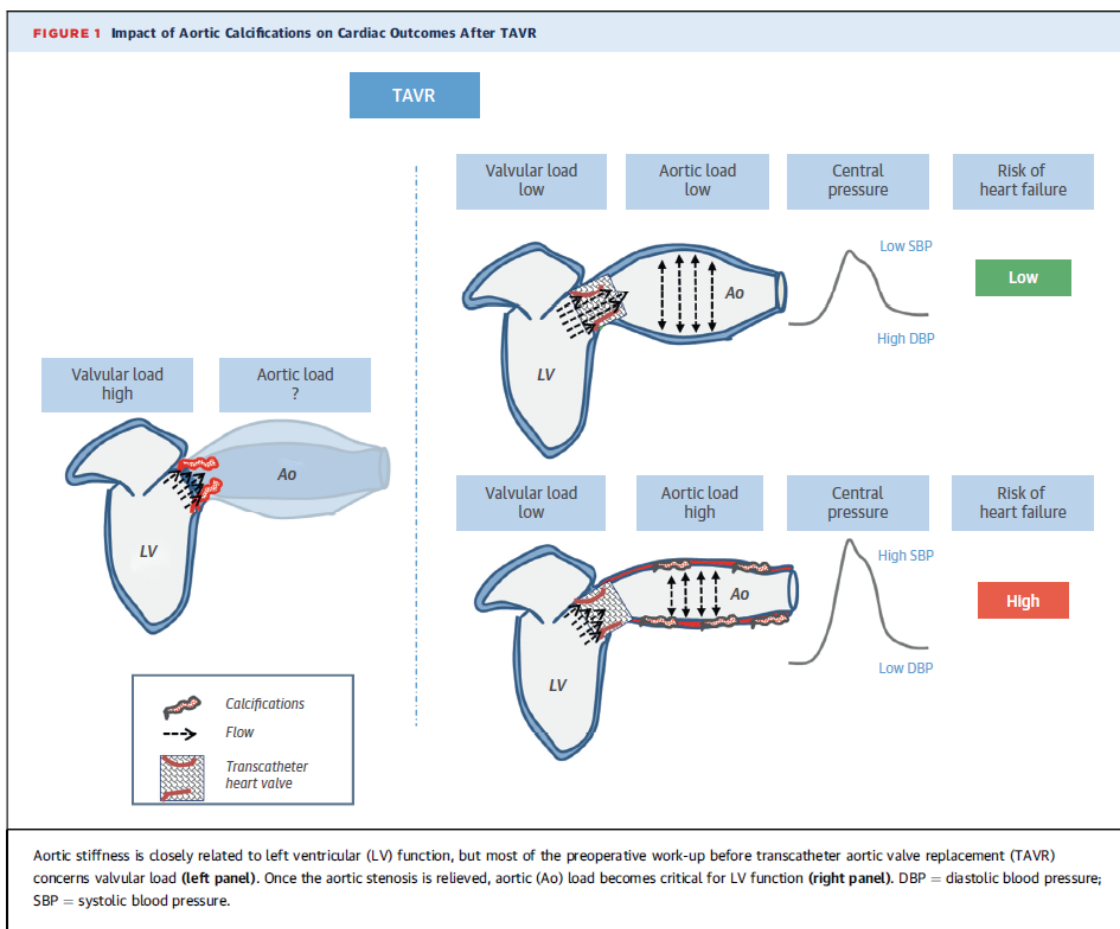


Figure 35 : Impact des calcifications aortique chez les patients traités par TAVI

En présence d'une sténose aortique, la post charge ventriculaire gauche est essentiellement valvulaire. Après un traitement par TAVI, le ventricule gauche fait face à une post charge vasculaire qui en cas de rigidité aortique peut conduire à de l'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs les calcifications de l'aorte étant un reflet de la charge athéromateuse, elles sont un marqueur de risque plus global comme schématisé sur la figure 31.

Ces travaux vont dans le même sens que ceux de Briand et al et de Yotti et al, étayant la théorie de la double post charge (174,224).

a) Etude clinique multicentrique de l'intérêt pronostique à 1an des calcifications de l'aorte à chez les patients traités par TAVI.

Une méthode d'automatisation de lecture du volume de calcification de l'aorte a été mise au point avec le laboratoire de recherche Creatis (figure 36).

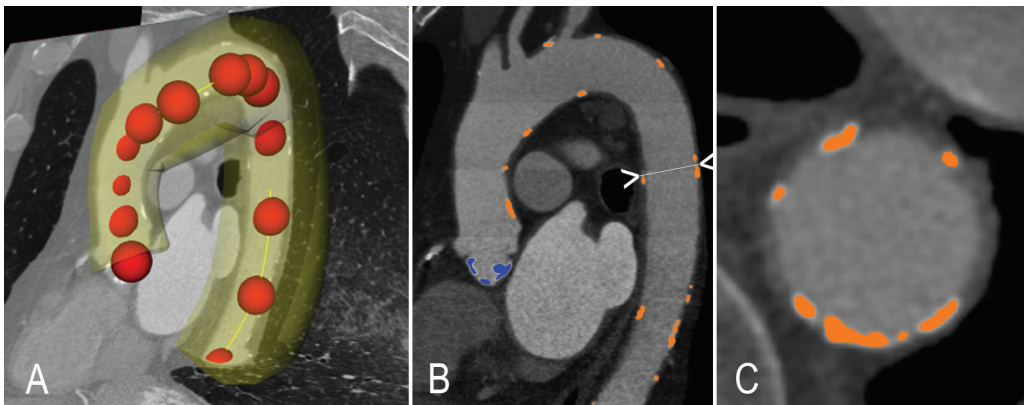


Figure 36: Méthode automatique de mesure des calcifications aortiques au scanner

Une étude multicentrique évaluant le rôle pronostique des calcifications de l'aorte chez les patients traités par TAVI a ainsi pu être menée sur plus de 1500 patients. Elle a conduit au développement d'un score de risque CAPRI dont les résultats paraissent très encourageants. Ce score, basé sur la mesure du volume de calcifications aortique et sur d'autres facteurs de mauvais pronostic classiques, permet de prédire la mortalité totale et cardiovasculaire à 1 an. Il

permettrait également d'identifier les mauvais répondeurs au TAVI et pourrait avoir un impact médico-économique important compte tenu du nombre croissant de nombre de TAVI.

b) Etudes ancillaires de C4CAPRI.

D'autres études sont prévues, ainsi nous allons évaluer l'impact pronostique des calcifications de l'aorte au-delà de la première année afin d'essayer de préciser le rôle des calcifications de l'aorte, marqueur de risque et/ou facteur de risque.

Par ailleurs nous allons étudier si la valeur pronostique de ce paramètre est la même chez les patients porteurs de sténose aortique à bas débit bas gradient. Ces derniers patients pourraient en effet avoir une moindre réserve contractile et être plus impactés par la post charge vasculaire après le TAVI.

L'étape suivante est d'évaluer ce score de manière prospective. Nous sommes en train de préparer une étude multicentrique de non infériorité qui randomiserait des patients à haut risque entre stratégie « classique » vs stratégie guidée par le CAPRI score. Le critère principal serait la mortalité totale et cardiovasculaire à 1 an, les critères secondaires seraient ré-hospitalisation, qualité de vie, insuffisance cardiaque et impact médico-économique.

c) Corrélation rigidité vasculaire et appréciation hémodynamique de la post charge

Les paramètres hémodynamiques n'apprécient pas à proprement parler la rigidité vasculaire mais permettent d'approcher la post charge ventriculaire gauche qui dépend entre autres des propriétés biomécaniques de l'aorte et de résistances périphériques.

Les paramètres hémodynamiques peuvent être obtenus de façon non invasive par échographie cardiaque ou invasive par cathétérisme cardiaque. La compliance artérielle systémique (SAC) peut être appréciée indirectement par le ratio entre le volume d'éjection indexé (VESi) et la PP :

$$SAC = \frac{VESi}{PP} (ml.m^{-2}/mmHg)$$

et l'impédance valvulo-artérielle ou Z_{va} que nous avons abordée plus haut.

$$Z_{va} = \frac{PAS + GM}{VESi} (mmHg/ml/m^2)$$

Nous constituons une base de données afin d'étudier l'évolution d'autres marqueurs de rigidité aortique tels que la VOP carotido-fémorale et leur corrélation avec le volume de calcifications de l'aorte. Les résultats préliminaires retrouvent une élévation de la VOP carotido-fémorale en post TAVI, reste à déterminer si cette évolution est indépendante de l'élévation tensionnelle constatée chez ces patients.

Enfin nous allons proposer, pour les centres intéressés, une étude de l'impact pronostique de l'impédance valvulo-aortique en pré et post TAVI.

d) Utilisation de nouveaux paramètres échographiques développés par le laboratoire Creatis

(1) Échographie Ultrafast

Salles et al ont décrit dans une étude expérimentale une technique de mesure de la rigidité vasculaire locale par échographie « ultrafast ». Cette technique permet de mesurer la vitesse de l'onde de pouls locale à l'aide de la technologie ultrasonore. Elle est basée sur l'analyse du

mouvement longitudinal de la paroi. Actuellement cette méthodologie a été testée en post traitement sur des échographies carotidiennes ainsi que sur des fantômes d'artères de rigidités différentes (225). Nous pourrions évaluer cette méthode et la corréler à des méthodes de mesure de distensibilité ou de compliance carotidienne. Par ailleurs, l'extension la technique d'imagerie de l'onde de pouls en échographie ultrafast pour des sondes convexes permettrait un accès à l'aorte abdominale afin d'évaluer la rigidité de l'aorte. Enfin, de façon plus générale, nous allons créer des bases de données échographiques qui permettront la création d'atlas qui eux-mêmes serviront de base pour développer des techniques autour du machine-learning. Le développement de nouvelles techniques d'imagerie permettant l'analyse des paramètres cardiovasculaires passe par une étroite collaboration entre médecins et ingénieurs chercheurs (226).

(2) Doppler Vectoriel

Cette technique permet une appréciation quantitative des flux sanguins. Elle permet entre autres l'étude des vortex intra-ventriculaires afin d'évaluer la fonction diastolique (227). Nous prévoyons une étude pilote qui étudierait l'évolution des vortex intra-ventriculaire gauche avant et après TAVI. Le vortex est un nouveau paramètre échographique permettant d'étudier les flux intra ventriculaires (figure 37). Ces flux devraient être impactés par la sténose aortique. Nous prévoyons d'étudier l'influence du TAVI sur ce nouveau paramètre ainsi que son implication pronostique.

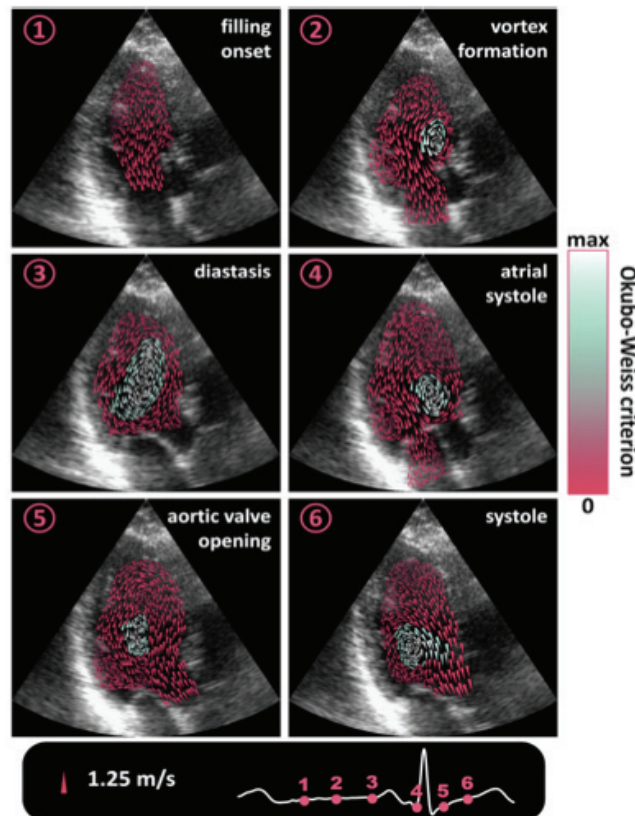


Figure 37 : Exemple d'étude du vortex intra-ventriculaire gauche principal. (227).

G. Conclusion

Le concept de rigidité vasculaire nous a permis d'aborder des problématiques de cardiologie interventionnelle de façon originale. La VOP coronaire permet d'évaluer la rigidité coronaire. La façon dont ce paramètre impacte sur la physiopathologie de la perfusion myocardique et la survenue des ruptures de plaque reste à déterminer. De nouvelles hypothèses concernant l'ischémie myocardique et la survenue de rupture de plaque pourront être testées dans des études prospectives. L'évaluation du volume des calcifications de l'aorte nous montre que la sténose aortique est certes une pathologie valvulaire mais que le contingent vasculaire de la post charge n'est pas négligeable. Ce paramètre simple à obtenir, pourrait être intégré dans un score de risque pré-TAVI.

H. Références

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 2017.
2. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;23:1289-95.
3. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015;66:698-722.
4. Bezie Y, Lacolley P, Laurent S, Gabella G. Connection of smooth muscle cells to elastic lamellae in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998;32:166-9.
5. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009;54:388-92.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006;27:2588-605.
7. Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *The Journal of experimental biology* 1999;202:3305-13.
8. Schwartz SM, Benditt EP. Cell replication in the aortic endothelium: a new method for study of the problem. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1973;28:699-707.
9. Fleming I, Busse R. NO: the primary EDRF. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1999;31:5-14.
10. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews* 1991;43:109-42.
11. Dinerman JL, Lowenstein CJ, Snyder SH. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation. Potential relevance to cardiovascular disease. *Circulation research* 1993;73:217-22.
12. Esmon CT, Owen WG. The discovery of thrombomodulin. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2004;2:209-13.
13. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handbook of experimental pharmacology* 2006:1-40.
14. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension* 1990;16:477-83.
15. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. *Texas Heart Institute journal* 1994;21:91-7.
16. Armentano R, Megnien JL, Simon A, Bellenfant F, Barra J, Levenson J. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension* 1995;26:48-54.
17. Mukherjee DP, Kagan HM, Jordan RE, Franzblau C. Effect of hydrophobic elastin ligands on the stress-strain properties of elastin fibers. *Connective tissue research* 1976;4:177-9.
18. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiological reviews* 1978;58:397-460.

19. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG et al. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *British heart journal* 1989;62:90-6.
20. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46:200-4.
21. Birukov KG. Cyclic stretch, reactive oxygen species, and vascular remodeling. *Antioxidants & redox signaling* 2009;11:1651-67.
22. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001;38:1049-53.
23. Toyota E, Ogasawara Y, Hiramatsu O et al. Dynamics of flow velocities in endocardial and epicardial coronary arterioles. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2005;288:H1598-603.
24. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: a vicious cycle. *Med Hypotheses* 2007;69:349-55.
25. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *European heart journal* 2017;38:478-488.
26. Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1997;15:S99-107.
27. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
28. Girerd N, Legedz L, Paget V et al. Outcome associations of carotid-femoral pulse wave velocity vary with different measurement methods. *American journal of hypertension* 2012;25:1264-70.
29. Rogers WJ, Hu YL, Coast D et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1123-9.
30. Redheuil A, Yu WC, Wu CO et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension* 2010;55:319-26.
31. 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;31:2338-50.
32. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002;39:1083-7.
33. Lehmann ED, Parker JR, Hopkins KD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure-corrected aortic distensibility measurements using pulse-wave-velocity Doppler ultrasound. *Journal of biomedical engineering* 1993;15:221-8.
34. Laurent S, Caviezel B, Beck L et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23:878-83.
35. Gurovich AN, Beck DT, Braith RW. Aortic Pulse Wave Analysis is not a surrogate for central arterial Pulse Wave Velocity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009;234:1339-44.
36. 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. *The Journal of physiology* 2000;525 Pt 1:263-70.

37. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:975-84.
38. Regnault V, Lagrange J, Pizard A et al. Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) substudy. *Hypertension* 2014;63:105-11.
39. Al-Mallah MH, Nasir K, Katz R et al. Relation of thoracic aortic distensibility to left ventricular area (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *The American journal of cardiology* 2014;113:178-82.
40. Sekikawa A, Shin C, Curb JD et al. Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis* 2012;222:473-7.
41. McEniery CM, McDonnell BJ, So A et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009;53:524-31.
42. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1480-6.
43. Cecelja M, Hussain T, Greil G et al. Multimodality imaging of subclinical aortic atherosclerosis: relation of aortic stiffness to calcification and plaque in female twins. *Hypertension* 2013;61:609-14.
44. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000;15:1014-21.
45. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney international* 2007;71:802-7.
46. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatrics & gerontology international* 2009;9:246-52.
47. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23:586-93.
48. Cho IJ, Chang HJ, Park HB et al. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension. *Journal of hypertension* 2015;33:1633-41.
49. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
50. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *Journal of hypertension* 2001;19:381-7.
51. Giannattasio C, Failla M, Piperno A et al. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:987-94.

52. Williams B. The aorta and resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:452-4.
53. Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:1952-1967.
54. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *The American journal of pathology* 1991;139:1119-29.
55. Liu CY, Chen D, Bluemke DA et al. Evolution of aortic wall thickness and stiffness with atherosclerosis: long-term follow up from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2015;65:1015-9.
56. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM cardiovascular disease* 2012;1.
57. Kovacic JC, Moreno P, Hachinski V, Nabel EG, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: Part 1 of a 2-part review. *Circulation* 2011;123:1650-60.
58. Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, Hachinski V, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly. *Circulation* 2011;123:1900-10.
59. Lakatta EG, Mitchell JH, Pomerance A, Rowe GG. Human aging: changes in structure and function. *Journal of the American College of Cardiology* 1987;10:42A-47A.
60. Shah PK. Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: an emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation* 1997;96:2115-7.
61. Yasmin, McEniery CM, Wallace S et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005;25:372.
62. Ito S, Ishimaru S, Wilson SE. Effect of coacervated alpha-elastin on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells. *Angiology* 1998;49:289-97.
63. Ooyama T, Fukuda K, Oda H, Nakamura H, Hikita Y. Substratum-bound elastin peptide inhibits aortic smooth muscle cell migration in vitro. *Arteriosclerosis* 1987;7:593-8.
64. Orr AW, Lee MY, Lemmon JA et al. Molecular mechanisms of collagen isotype-specific modulation of smooth muscle cell phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2009;29:225-31.
65. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *The New England journal of medicine* 1988;318:1315-21.
66. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovascular research* 1993;27:942-5.
67. Sensi M, Pricci F, Andreani D, Di Mario U. Advanced nonenzymatic glycation endproducts (AGE): their relevance to aging and the pathogenesis of late diabetic complications. *Diabetes Res* 1991;16:1-9.
68. Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes. *Life sciences* 2004;76:715-30.
69. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464-70.

70. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-60.
71. Oberoi S, Schoepf UJ, Meyer M et al. Progression of arterial stiffness and coronary atherosclerosis: longitudinal evaluation by cardiac CT. *AJR American journal of roentgenology* 2013;200:798-804.
72. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular pharmacology* 2016;77:1-7.
73. McEniery CM, McDonnell BJ, So A et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009;53:524-31.
74. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation* 1993;91:1800-9.
75. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circulation research* 2004;95:560-7.
76. Demer LL, Tintut Y. Mineral exploration: search for the mechanism of vascular calcification and beyond: the 2003 Jeffrey M. Hoeg Award lecture. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23:1739-43.
77. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2000;342:1478-83.
78. Byon CH, Sun Y, Chen J et al. Runx2-upregulated receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31:1387-96.
79. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009;20:1453-64.
80. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European heart journal* 2014;35:1515-25.
81. Atkinson J. [Aging of arterial extracellular matrix elastin: etiology and consequences]. *Pathologie-biologie* 1998;46:555-9.
82. Bailey M, Pillarisetti S, Jones P, Xiao H, Simionescu D, Vyavahare N. Involvement of matrix metalloproteinases and tenascin-C in elastin calcification. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2004;13:146-55.
83. Tohno S, Tohno Y. Age-related differences in calcium accumulation in human arteries. *Cellular and molecular biology* 1998;44:1253-63.
84. Tohno Y, Tohno S, Minami T et al. Age-related change of mineral content in the human thoracic aorta and in the human cerebral artery. *Biological trace element research* 1996;54:23-31.
85. Elliott RJ, McGrath LT. Calcification of the human thoracic aorta during aging. *Calcified tissue international* 1994;54:268-73.

86. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997;29:999-1006.
87. Essalihi R, Dao HH, Yamaguchi N, Moreau P. A new model of isolated systolic hypertension induced by chronic warfarin and vitamin K1 treatment. *American journal of hypertension* 2003;16:103-10.
88. Muller-Delp JM. Aging-induced adaptations of microvascular reactivity. *Microcirculation* 2006;13:301-14.
89. Collins C, Tzima E. Hemodynamic forces in endothelial dysfunction and vascular aging. *Experimental gerontology* 2011;46:185-8.
90. Boutouyrie P, Bezie Y, Lacolley P et al. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity. Influence of endothelial function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997;17:1346-55.
91. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-7.
92. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-6.
93. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1468-74.
94. Suh HS, Park YW, Kang JH, Lee SH, Lee HS, Shim KW. Vascular endothelial dysfunction tested by blunted response to endothelium-dependent vasodilation by salbutamol and its related factors in uncomplicated pre-menopausal obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:217-22.
95. Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992;340:1430-2.
96. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical investigation* 1992;90:2548-54.
97. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
98. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M et al. Large-artery elastic properties in young men : relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:436-41.
99. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48:602-8.
100. Yavuz BB, Yavuz B, Sener DD et al. Advanced age is associated with endothelial dysfunction in healthy elderly subjects. *Gerontology* 2008;54:153-6.
101. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *The Journal of clinical investigation* 1991;87:432-8.
102. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.

103. Schiffrin EL, Touyz RM. Inflammation and vascular hypertrophy induced by angiotensin II: role of NADPH oxidase-derived reactive oxygen species independently of blood pressure elevation? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23:707-9.
104. Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *American journal of hypertension* 1995;8:28S-41S.
105. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *The American journal of physiology* 1989;257:H33-7.
106. Heinzl B, John M, Klatt P, Bohme E, Mayer B. Ca²⁺/calmodulin-dependent formation of hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase. *The Biochemical journal* 1992;281 (Pt 3):627-30.
107. Thacher TN, Silacci P, Stergiopoulos N, da Silva RF. Autonomous effects of shear stress and cyclic circumferential stretch regarding endothelial dysfunction and oxidative stress: an ex vivo arterial model. *Journal of vascular research* 2010;47:336-45.
108. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050-5.
109. Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular research* 2009;81:637-48.
110. 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;6:378-86.
111. Snieder H, Hayward CS, Perks U, Kelly RP, Kelly PJ, Spector TD. Heritability of central systolic pressure augmentation: a twin study. *Hypertension* 2000;35:574-9.
112. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension* 2001;38:1185-9.
113. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, Pillay P, Cole TJ. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circulation research* 2003;92:1254-61.
114. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45-51.
115. Arking DE, Becker DM, Yanek LR et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *American journal of human genetics* 2003;72:1154-61.
116. Yasmin, McEniery CM, O'Shaughnessy KM et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26:1799-805.
117. Mitchell GF, Verwoert GC, Tarasov KV et al. Common genetic variation in the 3'-BCL11B gene desert is associated with carotid-femoral pulse wave velocity and excess cardiovascular disease risk: the AortaGen Consortium. *Circulation Cardiovascular genetics* 2012;5:81-90.
118. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international* 2012;82:388-400.
119. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Canadian journal of biochemistry and physiology* 1957;35:681-90.

120. Lim MA, Townsend RR. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes. *Clinics in geriatric medicine* 2009;25:191-205.
121. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:1318-27.
122. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
123. Huynh J, Nishimura N, Rana K et al. Age-related intimal stiffening enhances endothelial permeability and leukocyte transmigration. *Science translational medicine* 2011;3:112ra122.
124. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *Journal of hypertension* 2002;20:85-93.
125. Juo SH, Rundek T, Lin HF et al. Heritability of carotid artery distensibility in Hispanics: the Northern Manhattan Family Study. *Stroke* 2005;36:2357-61.
126. Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ultrasound in medicine & biology* 1997;23:157-64.
127. Avolio A. Genetic and environmental factors in the function and structure of the arterial wall. *Hypertension* 1995;26:34-7.
128. Zureik M, Bureau JM, Temmar M et al. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2003;41:519-27.
129. Hopkins KD, Lehmann ED, Gosling RG. Aortic compliance measurements: a non-invasive indicator of atherosclerosis? *Lancet* 1994;343:1447.
130. Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *The American journal of pathology* 1999;155:1-5.
131. McEniery CM, Spratt M, Munnery M et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56:36-43.
132. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
133. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:2379-93.
134. Gil-Ortega M, Martin-Ramos M, Arribas SM et al. Arterial stiffness is associated with adipokine dysregulation in non-hypertensive obese mice. *Vascular pharmacology* 2016;77:38-47.
135. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23:2021-6.
136. Weissberg PL, Bennett MR. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340:1928-9.

137. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:972-8.
138. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001;286:327-34.
139. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.
140. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England journal of medicine* 2017;377:1119-1131.
141. McEniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *Journal of human hypertension* 2005;19:507-9.
142. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004;176:111-6.
143. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114:1185-92.
144. Wang S, Yiu KH, Mok MY et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of internal medicine* 2009;266:445-52.
145. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6.
146. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-9.
147. Lacy F, Kailasam MT, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW, Parmer RJ. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity. *Hypertension* 2000;36:878-84.
148. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama* 1999;282:2035-42.
149. Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *Journal of biomechanics* 2005;38:1949-71.
150. Mitchell GF, Pfeffer MA. Pulsatile hemodynamics in hypertension. *Current opinion in cardiology* 1999;14:361-9.
151. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circulation research* 1998;82:532-9.
152. Ziegler T, Bouzourene K, Harrison VJ, Brunner HR, Hayoz D. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1998;18:686-92.
153. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340:115-26.
154. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991;83:1754-63.

155. Hyman JB, Epstein FH. A study of the correlation between roentgenographic and post-mortem calcification of the aorta. *American heart journal* 1954;48:540-3.
156. Van Herck JL, De Meyer GR, Martinet W et al. Impaired fibrillin-1 function promotes features of plaque instability in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2009;120:2478-87.
157. Williams JC, Fotherby MD, Forster LA, Tull SP, Ferns GA. Mononuclear cell adhesion to collagen ex vivo is related to pulse pressure in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000;151:463-9.
158. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218:263-71.
159. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985) 2008;105:1652-60.
160. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
161. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
162. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384-90.
163. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
164. Selvaraj S, Steg PG, Elbez Y et al. Pulse Pressure and Risk for Cardiovascular Events in Patients With Atherothrombosis: From the REACH Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:392-403.
165. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:1-13.
166. Ochi N, Tabara Y, Igase M et al. Silent cerebral microbleeds associated with arterial stiffness in an apparently healthy subject. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:255-60.
167. Kohara K, Tabara Y, Tachibana R, Nakura J, Miki T. Microalbuminuria and arterial stiffness in a general population: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP) study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004;27:471-7.
168. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005;36:2193-7.
169. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346-54.
170. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:773-9.
171. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25.

172. Nemes A, Forster T, Lengyel C, Csanady M. Reduced aortic distensibility and coronary flow velocity reserve in diabetes mellitus patients with a negative coronary angiogram. *The Canadian journal of cardiology* 2007;23:445-50.
173. Nemes A, Forster T, Csanady M. Reduction of coronary flow reserve in patients with increased aortic stiffness. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2007;85:818-22.
174. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:291-8.
175. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-64.
176. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1003-11.
177. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63:636-46.
178. Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9.
179. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:951-8.
180. Van der Donckt C, Van Herck JL, Schrijvers DM et al. Elastin fragmentation in atherosclerotic mice leads to intraplaque neovascularization, plaque rupture, myocardial infarction, stroke, and sudden death. *European heart journal* 2015;36:1049-58.
181. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, Mattace-Raso FU et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014;34:927-32.
182. Selwaness M, van den Bouwhuijsen QJ, Verwoert GC et al. Blood pressure parameters and carotid intraplaque hemorrhage as measured by magnetic resonance imaging: The Rotterdam Study. *Hypertension* 2013;61:76-81.
183. Hellings WE, Peeters W, Moll FL et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation* 2010;121:1941-50.
184. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *European heart journal* 2011;32:1977-85, 1985a, 1985b, 1985c.
185. Jeremias A, Spies C, Herity NA et al. Coronary artery compliance and adaptive vessel remodelling in patients with stable and unstable coronary artery disease. *Heart* 2000;84:314-9.
186. Pasterkamp G, Galis ZS, de Kleijn DP. Expansive arterial remodeling: location, location, location. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004;24:650-7.

187. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circulation research* 2002;90:251-62.
188. Jeremias A, Spies C, Herity NA et al. Coronary artery distensibility and compensatory vessel enlargement--a novel parameter influencing vascular remodeling? *Basic research in cardiology* 2001;96:506-12.
189. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:1262-75.
190. Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *American journal of hypertension* 2005;18:510-6.
191. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;6:166-9.
192. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *American journal of hypertension* 2004;17:118-23.
193. Shimamoto H, Shimamoto Y. Lisinopril improves aortic compliance and renal flow. Comparison with nifedipine. *Hypertension* 1995;25:327-34.
194. Ting CT, Chen CH, Chang MS, Yin FC. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension* 1995;26:524-30.
195. Benetos A, Asmar R, Vasmant D, Thiery P, Safar M. Long lasting arterial effects of the ACE inhibitor ramipril. *Journal of human hypertension* 1991;5:363-8.
196. Ong KT, Delorme S, Pannier B et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Journal of hypertension* 2011;29:1034-42.
197. Mitchell GF, Pfeffer MA, Finn PV, Pfeffer JM. Equipotent antihypertensive agents variously affect pulsatile hemodynamics and regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1996;94:2923-9.
198. Topouchian J, Brisac AM, Pannier B, Vicaut E, Safar M, Asmar R. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study. *Journal of human hypertension* 1998;12:181-7.
199. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:505-12.
200. Dhaun N, MacIntyre IM, Kerr D et al. Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2011;57:772-9.
201. Williams B, Lacy PS. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:705-13.
202. Williams B, Lacy PS, Thom SM 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;113:1213-25.
203. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A 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). *European heart journal* 2007;28:1462-536.
204. White AJ, Duffy SJ, Walton AS et al. Compliance mismatch between stenotic and distal reference segment is associated with coronary artery disease instability. *Atherosclerosis* 2009;206:179-85.
 205. de Korte CL, Sierevogel MJ, Mastik F et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study. *Circulation* 2002;105:1627-30.
 206. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, Lark MW, Libby P. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1070-3.
 207. Shaw JA, Kingwell BA, Walton AS et al. Determinants of coronary artery compliance in subjects with and without angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1637-43.
 208. Ishihara Y, Kawasaki M, Hattori A et al. Relationship among coronary plaque compliance, coronary risk factors and tissue characteristics evaluated by integrated backscatter intravascular ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2012;10:32.
 209. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J et al. Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:879-84.
 210. Douglas JE, Greenfield JC, Jr. Epicardial coronary artery compliance in the dog. *Circ Res* 1970;27:921-9.
 211. Rumberger JA, Jr., Nerem RM, Muir WW, 3rd. Coronary artery pressure development and wave transmission characteristics in the horse. *Cardiovasc Res* 1979;13:413-9.
 212. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP et al. Use of simultaneous pressure and velocity measurements to estimate arterial wave speed at a single site in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H878-85.
 213. Nam T, Cho J, Choi J, Park J, Cho W. A coronary pulse wave velocity measurement system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:975-7.
 214. Aguado-Sierra J, Parker KH, Davies JE, Francis D, Hughes AD, Mayet J. Arterial pulse wave velocity in coronary arteries. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:867-70.
 215. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
 216. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends in molecular medicine* 2009;15:405-16.
 217. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development* 1998;12:1260-8.
 218. Ko BJ, Chang Y, Jung HS et al. Relationship Between Low Relative Muscle Mass and Coronary Artery Calcification in Healthy Adults. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2016;36:1016-21.
 219. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European heart journal* 2015;36:1163-70.
 220. Konala BC, Das A, Banerjee RK. Influence of arterial wall-stenosis compliance on the coronary diagnostic parameters. *J Biomech* 2011;44:842-7.

221. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension* 2005;46:217-20.
222. Lantelme P, Dzudie A, Milon H et al. Effect of abdominal aortic grafts on aortic stiffness and central hemodynamics. *Journal of hypertension* 2009;27:1268-76.
223. Ward MR, Hibi K, Shaw JA, Furukawa E, Resnic FS, Kimura K. Effect of stent implantation on upstream coronary artery compliance--a cause of late plaque rupture? *Am J Cardiol* 2005;96:673-5.
224. Yotti R, Bermejo J, Gutierrez-Ibanes E et al. Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis: insight from percutaneous valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65:423-33.
225. Salles S, Chee AJ, Garcia D, Yu AC, Vray D, Liebgott H. 2-D arterial wall motion imaging using ultrafast ultrasound and transverse oscillations. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 2015;62:1047-58.
226. Ouzir N, Basarab A, Liebgott H, Harbaoui B, Tourneret JY. Motion Estimation in Echocardiography Using Sparse Representation and Dictionary Learning. *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society* 2017.
227. Assi KC, Gay E, Chnafa C et al. Intraventricular vector flow mapping-a Doppler-based regularized problem with automatic model selection. *Physics in medicine and biology* 2017;62:7131-7147.