



HAL
open science

Analyse et traitement des signaux oscillométriques pour la mesure de la pression artérielle systolique et la détermination des caractéristiques biomécaniques de la paroi artérielle.

Amir Mokhfi Benmira

► To cite this version:

Amir Mokhfi Benmira. Analyse et traitement des signaux oscillométriques pour la mesure de la pression artérielle systolique et la détermination des caractéristiques biomécaniques de la paroi artérielle.. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2016. Français. NNT : 2016MONTT046 . tel-02986825

HAL Id: tel-02986825

<https://theses.hal.science/tel-02986825>

Submitted on 3 Nov 2020

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par l'Université de Montpellier

**Préparée au sein de l'école doctorale CBS2 n°168 Sciences
Chimiques et Biologiques pour la Santé**

Équipe de Recherche EA2992

Caractéristiques Féminines des Dysfonctions des Interfaces Vasculaires

Spécialité : Génie Informatique, Automatique et Traitement du Signal

Présentée par Amir Mokhfi BENMIRA

**Analyse et Traitement des Signaux
Oscillométriques pour la Mesure de la
Pression Artérielle Systolique et la
Détermination des Caractéristiques
Biomécaniques de la Paroi Artérielle**

Soutenue le 04 Juillet 2016 devant le jury composé de :

Michel DAUZAT, PU-PHE, Université de Montpellier	Directeur
Fethi BEREKSI-REGUIG, PU, Université de Tlemcen	Co-directeur
Agnès VINET, PU, Université d'Avignon	Rapporteur
Valérie DEPLANO, DR, Université de Marseille	Rapporteur
Antonia PEREZ-MARTIN, PU-PH, Université de Montpellier	Examinatrice



**UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER**



Résumé

Notre travail de thèse est consacré au développement d'une nouvelle approche d'analyse du signal oscillométrique pour mesurer la pression artérielle systolique et identifier les personnes dont la paroi artérielle est anormalement rigide. L'oscillométrie, largement exploitée pour la mesure automatique non-vulnérante de la pression artérielle, repose sur l'amplitude des variations dynamiques de pression du brassard pneumatique générées par l'expansion de l'artère brachiale sous l'effet de l'onde de pouls.

Nous avons tout d'abord effectué une revue de la littérature sur les méthodes auscultatoire et oscillométrique. La méthode auscultatoire, fondée sur la détection des bruits produits par l'artère brachiale sous le brassard, reste la référence pour la validation des moniteurs oscillométriques. Depuis la description de ces bruits par Nicolaï Korotkoff en 1905, de nombreux auteurs ont tenté d'en expliquer l'origine et d'en identifier les limites et pièges en comparaison avec la mesure intra-artérielle directe.

La technique oscillométrique dérive de l'invention du sphygmographe par Etienne-Jules Marey en 1859. Les constructeurs des appareils automatiques actuels procèdent à leur validation en référence aux normes internationales (ISO) sans dévoiler les algorithmes mis en œuvre. De très nombreuses approches ont été proposées, depuis des rapports déterminés empiriquement jusqu'à des réseaux de neurones en passant par divers modèles mathématiques, pour déterminer les pressions systolique et diastolique à partir de la pression moyenne mesurée sur la courbe oscillométrique. Cependant, l'oscillométrie donne des résultats variables et présente des erreurs significatives, en particulier pour la détermination de la pression systolique, notamment chez les sujets ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.

Sur la base de cette analyse, considérant que la référence reste la détection des bruits de Korotkoff, nous avons cherché à en mieux comprendre les mécanismes. Nous avons enregistré les images échographiques et le signal Doppler de l'artère brachiale sous le brassard lors de la mesure de pression artérielle chez des sujets volontaires, en synchronisation avec l'ECG, la pression du brassard et les bruits de Korotkoff. Nous avons pu observer les variations cycliques du diamètre de l'artère brachiale pendant le dégonflage du brassard, et mesurer la vitesse locale de propagation de l'onde de pouls, ainsi que les délais entre le signal oscillométrique, l'ECG et les bruits de Korotkoff. Nous avons pu ainsi confirmer que les bruits de Korotkoff sont produits par la vibration de la paroi artérielle sous l'impact de l'onde de pouls, puis par la turbulence de l'écoulement flux sanguin, et nous avons montré la diminution marquée de la vitesse locale de l'onde de pouls lorsque la pression du brassard réduit la pression artérielle transmurale.

L'observation de ces enregistrements nous a orientés vers l'analyse temporelle de l'onde de pouls enregistrée par oscillométrie. Ainsi, lors de l'étude précédente, nous avons pu observer des changements constants mais variables de la forme du signal oscillométrique lors du dégonflage du brassard pneumatique, notamment au franchissement de la pression artérielle systolique. Nous avons donc exploré différentes approches permettant de décrire ces changements, et avons obtenu les meilleurs résultats par une analyse dans le domaine du temps du pic systolique de l'oscillogramme. Le délai entre le pied et le sommet de ce pic présente, en effet, une augmentation atteignant une première valeur maximale qui nous est apparu coïncider avec l'apparition du premier bruit de Korotkoff. Chez certains sujets âgés ou pathologiques, une seconde augmentation de ce délai apparaît dans la région de la pression artérielle moyenne. Nous avons donc rédigé un algorithme permettant la mesure et l'enregistrement automatiques de ce délai. Nous en avons tiré une approche innovante

permettant la détermination directe de la pression artérielle systolique. Nous avons alors réalisé une étude clinique prospective, selon un protocole approuvé par le Comité d'éthique du CHU de Nîmes, pour valider cette technique. Nous avons comparé les résultats de notre technique à la méthode auscultatoire chez 145 sujets avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, et à la pression mesurée par cathéter radial chez 35 patients hospitalisés en réanimation. Nous avons obtenu une excellente concordance avec le premier bruit de Korotkoff, avec des résultats très supérieurs à l'oscillométrie réalisée à l'aide d'un appareil validé. De plus, notre technique s'est montrée capable d'identifier les sujets porteurs de facteurs de risque ou de pathologies cardiovasculaires, se comparant favorablement à la vitesse de l'onde de pouls aortique.

Mots-clés : Pression Artérielle Systolique, Oscillométrie, rigidité artérielle, Bruits de Korotkoff, Techniques de Mesure, Acquisition, Automatisation, Validation clinique.

Summary

Our thesis is devoted to the development of an innovative approach of oscillometric signal analysis to measure systolic blood pressure and identify subjects with abnormal arterial wall stiffness. Oscillometry, widely used for the non-invasive automatic measurement of blood pressure, is based on the amplitude of the dynamic cuff-pressure oscillations generated by the expansion of the brachial artery at the arrival of the pulse wave.

We first conducted a literature review on the auscultatory and oscillometric methods. The auscultatory method, based on the detection of the sounds emitted by the brachial artery under the cuff, remains the reference for the validation of oscillometric monitors. Since the description of these sounds by Nicolai Korotkoff in 1905, many authors attempted to explain their origin and assess their limits and pitfalls in comparison with direct intra-arterial blood pressure measurement.

The oscillometric technique derive from the sphygmograph built by Etienne-Jules Marey in 1859. Manufacturers validate their current automatic oscillometric devices in reference to the international standards (ISO) without revealing the algorithms they use. Numerous approaches have been proposed, from fixed empirical ratios to neural networks to various mathematical models, for the calculation of systolic and diastolic pressure since only the mean arterial pressure is actually measured on the oscillometric curve. However, oscillometry yields variable results and produces significant errors, especially for systolic pressure, notably in patients with cardiovascular risk factors.

Based on this analysis, and considering that the reference remains the detection of Korotkoff sounds, we sought to better understand their mechanisms. We recorded ultrasound images and the Doppler signal of the brachial artery under the cuff when measuring blood pressure in volunteers, simultaneously with ECG, cuff pressure and Korotkoff sounds. We could record the systolic diameter changes of the brachial artery during cuff deflation, and measure the local pulse wave velocity, as well as the time delay between the oscillometric signal, the ECG and the Korotkoff sounds. We were able to demonstrate that the Korotkoff sounds are produced by arterial wall vibrations under the impact of the pulse wave, then by blood flow turbulence, and we measured the marked decrease in local pulse wave velocity when the cuff inflation reduces the brachial artery transmural pressure.

Looking at these recorded signals, we could observe variable but constant changes in the peak systolic waveform during arm-cuff deflation when reaching systolic arterial blood pressure. Therefore, we investigated different approaches in order to describe these changes, and obtained the best results by time domain analysis of the oscillogram, when measuring the time delay between the onset (foot) and the apex of the systolic peak. This delay exhibits an increase during arm-cuff deflation, and reaches a maximum that appears to correspond to the occurrence of the first Korotkoff sound. Moreover, a second increase can be seen in elderly subjects or in patients with cardiovascular risk factors or diseases. Therefore, we designed an algorithm for measuring this interval and tracking its changes. The fully automated technique we developed allowed measuring (not estimating) the systolic blood pressure. We then conducted a prospective clinical study, according to a protocol approved by the Ethics Committee of the Nîmes University Hospital Center, to validate our new approach. We compared our technique to the auscultation method in 145 subjects with or without cardiovascular risk factors or diseases, and to direct blood pressure measurement with a radial artery catheter in 35 patients hospitalized in the intensive care unit. We obtained an excellent correlation with the first Korotkoff sound, with better results than conventional oscillometry. In addition, our technique was able to identify subjects with cardiovascular risk factors or diseases with an accuracy favorably comparable to aortic pulse wave velocity.

Keywords: Systolic Blood Pressure, Oscillometric, Korotkoff sounds, Arterial Stiffness, Measurement technics, Acquisition, Automation, Clinical Validation.

Institutions d'accueil

Caractéristiques Féminines des Interfaces Vasculaires

EA 2992

UFR de Médecine de Montpellier-Nîmes

Site de Nîmes

186, chemin du Carreau-de-Lanes

CS83021

30908 Nîmes Cedex 2



Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes

Place du Pr R. Debré

30029 Nîmes cedex 9



Laboratoire Génie Biomédical

Faculté de Technologie, Université Abou Bekr Belkaid –Tlemcen

BP 230 – 13000 Chetouan, Algérie



Financement

Bourse Erasmus Mundus EU METALIC 36 mois (Juillet 2013 – Juillet 2016)



Remerciements

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements à mon directeur de thèse monsieur Michel Dautat, tout d'abord de m'avoir accepté dans le cadre ma mobilité Erasmus, au sein de son équipe de recherche EA 2992 (Caractéristiques Féminines des Dysfonctions des Interfaces Vasculaires), et au niveau du service d'Exploration et Médecine Vasculaires, (CHU de Nîmes). Ma profonde reconnaissance pour votre contribution, votre implication, et votre disponibilité qui ont permis la réalisation de ce travail de recherche, malgré la charge quotidienne de vos activités cliniques et académiques. J'ai aussi à vous présenter toute ma gratitude pour tout ce que j'ai appris à vos côtés durant ces trois ans, de vos qualités pédagogiques et scientifiques, tout en restant très touché de vos qualités humaines de bienveillance, de compréhension, et d'écoute.

Je suis particulièrement reconnaissant à madame Antonia Perez-Martin, directrice de l'EA2992 et chef du service d'Exploration et Médecine Vasculaires, pour son assistance, sa disponibilité et sa contribution pour mes travaux de recherches avec notamment son implication cruciale dans l'étude clinique. Je tiens aussi, à la remercier vivement pour ses conseils et ses encouragements, et pour sa sympathie et son amitié.

De même, je reste toujours reconnaissant à mon Co-directeur de thèse qui m'encadre depuis mes études d'ingénieur en génie biomédical à l'université de Tlemcen, Monsieur Fethi Bereksi-Reguig directeur du laboratoire de recherche en Génie Biomédical. Je le remercie vivement pour son soutien, sa confiance, ses conseils, et particulièrement pour ses cours sur l'instrumentation et les techniques de mesures physiologiques qui m'ont donné l'envie de poursuivre mes travaux de recherche dans le génie biomédical et spécialement sur la mesure de pression artérielle.

Je remercie également Madame Agnès Vignet directrice du laboratoire Pharm-Ecologie Cardiovasculaire EA 4278 à l'université d'Avignon, d'avoir été toujours disponible pour examiner mes travaux de recherche lors des réunions du comité de thèse, et d'accepter la fonction de rapporteur.

Ma reconnaissance va également à madame Valérie Deplano, directrice de recherche CNRS et responsable de l'équipe biomécanique à l'Institut de recherche sur les Phénomènes Hors Equilibre, pour avoir accepté d'examiner mes travaux de recherches en tant que rapporteur.

Je tiens à remercier les gestionnaires du programme Erasmus Mundus EU METALIC qui m'ont sélectionné en m'attribuant un financement pour mes études doctorales, et pour leur assistance en veillant sur la réussite de ma mobilité. Je remercie donc l'équipe Erasmus de l'université de Tlemcen et particulièrement Omar Behadada pour son soutien et ces conseils, l'équipe Erasmus de l'université de Montpellier à savoir Céline Sacchi-Pietri et Jérôme Paperou, et l'équipe de coordination du programme EU METALIC à l'université de Cardiff.

Je suis particulièrement marqué par ces magnifiques 3 ans que j'ai passé autour d'une équipe formidable au sein du service d'Exploration et Médecine vasculaire. Je remercie tous les membres de l'équipe du service pour leur sympathie et amitié. Je suis très reconnaissant à chères amis : Christophe, Gilles, Maya et Marie-France pour leur contribution et leur volontariat pour mes travaux de recherche, pour leur patience et leur participation dans l'inclusion des sujets pour l'étude clinique, et pour la bonne humeur et la bienveillance qu'ils ont toujours manifesté. Je présente ma gratitude aussi, à mes chères et chers collègues, amis et amies, Christine, Sarah, Iris, isabelle, Jérémie, Georgeline, Béatrice et Jean-Sébastien pour leur assistance et leur contribution à ma thèse et pour leur amitié et la bonne ambiance dans le service.

Je remercie vivement mes chères collègues à l'EA2992, pour leur implication et leur amitié. Je suis très reconnaissant à Sandra et à Maryline pour avoir convaincu le personnel de la Faculté de Médecine de Nîmes à participer à notre étude.

Je remercie le service biomédical du CHU de Nîmes pour sa disponibilité et sa collaboration pour faire fonctionner les plateformes d'acquisition. Je remercie aussi mon collègue Florent Veye pour son aide dans l'étude que nous avons réalisé sur les bruits de Korotkoff.

Je tiens à exprimer aussi ma sincère reconnaissance au personnel de la réanimation chirurgicale du CHU de Nîmes, qui a rendu facile l'inclusion des patients hospitalisés au sein de ce service.

Je remercie vivement le personnel du service des Maladies Métaboliques et Endocriniennes du CHU de Nîmes pour sa contribution à l'inclusion des patients dans l'étude clinique. Je remercie particulièrement madame Nathalie Jourdan, et ma chère amie Laura Bogenmann qui a sollicité ses patients pour participer à l'étude clinique. Je remercie aussi le personnel du service d'hémodialyse et spécialement madame Frédérique Vécina d'avoir convaincu des patients dialysés de participer à notre étude.

J'ai une mention spéciale à mes chers cousins et cousines en France et leurs adorables familles : Isabelle, Joseph, Nadine, Marie-France et Jack pour leurs encouragements et leur affection.

Enfin, j'adresse toute mon affection à ma chère famille, mes parents et mes frères qui m'ont toujours soutenu et encouragé pour continuer mes études supérieures.

Table des Matières

Résumé	3
Summary	5
Remerciements	8
Table des Matières	10
Liste des Illustrations	122
La technique auscultatoire et les bruits de Korotkoff.	188
La technique oscillométrique de mesure de la pression artérielle	255
Bref historique	255
Principe de l'oscillométrie	30
Détermination oscillométrique de la pression artérielle systolique, diastolique, et moyenne	311
Validation et calibration des systèmes oscillométriques de mesure de la pression artérielle	344
Écueils, limites et erreurs de l'oscillométrie	344
Les procédures de validation et calibration	344
Progrès et perspectives	355
Résumé et conclusion	366
1 – La genèse des bruits de Korotkoff : rôle de l'onde artérielle et de la turbulence	388
Matériels et Méthodes	388
Population étudiée	388
Dispositif d'acquisition des signaux	38
Etude ultrasonographique	40
Résultats:	422
Conclusions:	422
2 – La Technique SFATI pour la mesure de pression systolique	433
Matériels et Méthodes	433
Population étudiée	433
Acquisition des signaux	444
Traitement des données :	466
Résultats	488
Discussion et conclusions	499
Conclusion générale	50
Annexe 1 : Article A	522
Annexe 2 : Article B	622
Annexe 3 : Article C	755

Liste des Illustrations

Toutes les illustrations de ce document sont originales, à l'exception des figures 1, 3, 5, 7, et 8A.

Figure	Légende	Page
1	Nicolai Sergeivitch Korotkoff (1874-1920) et sa publication princeps.	18
2	Fréquence et amplitude des bruits de Korotkoff durant les 5 phases lors du dégonflage du brassard pneumatique	19
3	Analyse des composantes des bruits de Korotkoff par Rodbard & Robbins (1967)	20
4	La forme de l'onde de pouls selon l'arrivée plus ou moins précoce des ondes réfléchies. (A) Aspect habituel chez un sujet jeune, avec une arrivée tardive de l'onde réfléchie, inscrivant une incuse dicrote sur le versant descendant du pic systolique. (B) Aspect fréquent chez le sujet plus âgé, avec une arrivée précoce de l'onde réfléchie, marquant une inflexion sur le versant ascendant du pic systolique et responsable d'une augmentation de son amplitude.	23
5	Le sphygmographe d'Etienne-Jules Marey tel que représenté par lui-même.	25
6	Schéma de principe du sphygmographie d'Etienne-Jules Mary : un ressort métallique souple maintient une cupule d'ivoire avec une légère pression sur la peau en regard de l'artère radiale, dont les pulsations sont ainsi transmises par une fine tige de bois léger à un dispositif d'enregistrement graphique.	26
7	Le dispositif pléthysmographique ayant permis à Marey de déterminer la pression artérielle.	27
8	Victor Pachon (1867-1939) et son oscillomètre.	28
9	Schéma de principe de l'oscillomètre de Victor Pachon : La pression dans le brassard pneumatique est mesurée par un capteur anéroïde (A). Pour chaque valeur de pression dans le brassard, le bouton (B) permet de séparer les deux compartiments et mesurer l'amplitude des oscillations de pression à l'aide d'un second capteur anéroïde (C).	28
10	L'appareil actuel Dinamap Procare 100 (GE Healthcare)	29
11	Schéma de principe d'un système oscillométrique automatique de mesure non-vulnérante de la pression artérielle.	30
12	Exemple d'enregistrement oscillométrique : de haut en bas, la pression mesurée dans le brassard pneumatique lors du dégonflage (signal « DC », en rouge), l'électrocardiogramme (en bleu), les bruits de Korotkoff (en vert), les oscillations de pression dans le brassard (signal « AC », en rouge).	30
13	L'enveloppe de la courbe oscillométrique et la détermination de la pression artérielle systolique et diastolique par la méthode des ratios à partir de la pression moyenne considérée comme correspondant à l'amplitude maximale.	31
14	Principe de la tonométrie artérielle d'aplanation : un transducteur de pression (par exemple un capteur piézoélectrique) est placé en regard de l'artère radiale au poignet, et une force limitée est appliquée pour plaquer l'artère contre la surface osseuse et enregistrer l'onde de pouls, fournissant une courbe calibrée en fonction de la pression artérielle systémique et utilisée pour calculer la vitesse de propagation de l'onde artérielle et, par une fonction de transfert inverse, la pression artérielle centrale.	35
15	Architecture du filtrage d'un canal d'acquisition du système MP35 Biopac (https://www.biopac.com/knowledge-base/mp3x-filter/)	39
16	Le dispositif expérimental pour l'étude de validation de la technique SFATI.	40
17	Présentation des 3 signaux numérisés sur l'interface BSL 3.7 pour l'étude clinique de validation, avec, de haut en bas, le signal oscillométrique (en rouge), la pression du brassard pneumatique (en noir), et les bruits de Korotkoff (en vert).	45
18	Présentation des signaux numérisés pour les mesures en réanimation : De haut en bas, le signal oscillométrique (en rouge), la pression du brassard pneumatique (en bleu), les bruits de Korotkoff (en vert), et la pression intra-artérielle (en noir)	46
19	Le signal oscillométrique brut.	47
20	Les pics significatifs identifiés sur la dérivée seconde du signal oscillométrique.	47
21	Évolution de la valeur du délai tF-A durant le dégonflage du brassard pneumatique.	47

22	Le vecteur tF-A projeté sur les bruits de Korotkoff : la première augmentation de ce délai coïncide exactement avec le premier bruit de Korotkoff chez ce sujet âgé.	48
23	Projection du délai tF-A sur les bruits de Korotkoff sur un sujet jeune sain : l'augmentation de ce délai correspond au premier bruit de Korotkoff, mais est moins marqué et moins brusque que chez le sujet âgé.	48
24	Simultaneous recording of arm-cuff pressure during cuff deflation (upper red tracing), electrocardiogram (blue tracing), Korotkoff sounds (green tracing), and oscillometric curve, i.e. pressure oscillations (lower red tracing). The blue area delimits the time period during which Korotkoff sounds are recorded, i.e. the systolic and diastolic blood pressure. Note that oscillations are present both above and below these limits.	54
25	Principle of Marey's sphygmograph: a flexible steel spring maintains a small pressure on an ivory plate resting on the radial artery and transmitting its pulse to a light wooden recording arm.	56
26	Principle of Pachon's oscillometer: Arterial blood pressure is measured with an aneroid device A. For each level of the arm-cuff pressure, oscillations can be measured by pressing on B so that a second aneroid, C, can detect cuff-pressure fluctuations around this level.	56
27	Principle of Blood Pressure Measurement by Oscillometry: An electronic pressure sensor (e.g. piezoelectric transducer) measures the arm-cuff pressure while the control unit activates a pump to inflate the cuff, then controls a valve to progressively release air. The pressure signal is amplified and used both to monitor the cuff pressure and, after filtering, to measure pressure oscillations. The mean arterial pressure is read at the level of maximum oscillation amplitude. The systolic and diastolic pressures are calculated by undisclosed, proprietary algorithms.	57
28	The conventional assessment of systolic (SBP), mean (MAP), and diastolic (DBP) arterial blood pressure from the oscillometric waveform envelope (OMWE) using fixed ratio of the oscillometric index (h) or the maximum upslope and downslope identified on the OMWE derivative against cuff pressure.	58
29	The main techniques of systolic, mean, and diastolic blood pressure extraction from the oscillometric waveform envelope and/or from the arterial pulse waveform (adapted from Forouzanfar et al., IEEE Rev Biomed Eng 2015).	58
30	Principle of applanation tonometry: A transducer is placed on the radial artery at the wrist, and a limited force is applied to press the artery against the bone and record its pulse, providing a curve that is calibrated and used for calculation, with a reversed transfer function, of central arterial blood pressure. The same system can be used for the measurement of pulse wave velocity and indexes of arterial stiffness.	60
31	Aloka e-tracking® analysis display. Brachial artery diameter changes and ECG are shown on upper panel, and averaged on the lower-left panel. PWV: Pulse Wave Velocity; Dmax: systolic diameter; Dmin: diastolic diameter; Pmax: systolic blood pressure; Pmin: diastolic blood pressure; HR: heart rate.	66
32	Synoptic drawing showing the acquisition system	66
33	Time delays measured (in ms) on the cuff pressure curve and duplex Doppler recordings: tRF = delay from ECG-R wave to the foot of the cuff pressure pulse; tFP = delay from the foot to the peak of the cuff pressure pulse; tRD: delay between R-wave and the Doppler signal; dD = duration of the low-frequency high-energy Doppler signal; tRK: delay between R-wave and the Korotkoff sounds; dK = duration of Korotkoff sounds.	67
34	Example (subject #4) graph of the brachial artery lumen diameter during cuff deflation, showing that the lumen opening duration is very brief when the cuff pressure is slightly lower than systolic blood pressure, and increases at lower cuff pressure until the artery remains open during the whole cardiac cycle when the cuff pressure becomes lower than diastolic blood pressure.	68
35	Duplex Doppler recording showing a high-intensity low-frequency Doppler signal (*) starting a few milliseconds before systolic flow. Upper panel from top to bottom: B-mode image and pulsed-Doppler sample volume. Lower panel: Korotkoff sounds, Doppler signal real-time spectrum analysis, ECG.	69

36	Individual delays between the ECG R-wave and the beginning of the Doppler signal (left panel) and the beginning of Korotkoff sounds (right panel) increasing as a function of arm-cuff pressure.	70
37	Individual changes in brachial artery pulse wave velocity decreasing as a function of cuff pressure.	70
38	Synoptic drawing of changes in pneumatic cuff pressure oscillations, brachial artery Doppler signal recorded under the cuff, and Korotkoff sounds recorded 10 cm downstream: the delay between the R-wave of the ECG and the Doppler signal and Korotkoff sounds decreases with cuff pressure.	72
39	Korotkoff sounds, oscillometric pulse pressure waveform, and systolic peak foot-to-apex time interval (t_{f-a}) changes during cuff deflation (from study participant #46). (a) Changes in t_{f-a} at the appearance of Korotkoff sounds. (b): The Korotkoff sounds, the oscillometric pulse pressure waveform, the t_{f-a} curve, and the cuff pressure during deflation. SBP is measured at the time of the first t_{f-a} maximum. t_{f-a} , time from the foot to the apex of the oscillometric waveform systolic peak.	79
40	<i>Bland and Altman plot of SBP measurement by the different techniques (right arm). (a) Systolic peak apex delay technique (P_{ad1}) vs. automatic reading of Korotkoff sounds (SBP_K). (b) Oscillometry (SBP_{IA}) vs. automatic reading of Korotkoff sounds ($SBPK$). (c) $Pad1$ vs. oscillometry ($SBPIA$). (d) P_{ad1} vs. direct intra-arterial measurement ($SBPIA$). $Pad1$, arm-cuff pressure corresponding to the first maximum of the systolic peak foot-to-apex time interval; SBP measured by radial artery catheter; SBP_K, SBP measured by the auscultation technique.</i>	82
41	Age of study participants without or with a second increase of the t_{f-a} . Box and whiskers plots (the box limits are first to third percentile; the horizontal line is the median, the whiskers cover the range). t_{f-a} , time from the foot to the apex of the oscillometric waveform systolic peak.	84

Introduction

Le ventricule gauche fournit la force motrice nécessaire à l'écoulement sanguin dans la circulation systémique. La pression sanguine dans la cavité ventriculaire gauche est proche de 0 mm Hg en début de diastole (proto-diastole) lorsque le sang provenant de l'atrium gauche commence à se déverser dans le ventricule, et atteint une valeur de l'ordre de 9 mm Hg en fin remplissage (télé-diastole). Lors de la contraction ventriculaire (systole), la valve atrio-ventriculaire se ferme et la pression ventriculaire s'élève jusqu'à environ 120 mm Hg (chez l'adulte sain). La courbe de pression ventriculaire présente ainsi une augmentation brusque dans la phase de contraction isovolumétrique (valves atrio-ventriculaire et aortique fermées), et surpasse transitoirement la pression aortique, ce qui provoque l'ouverture de la valve aortique et permet l'éjection ventriculaire (proto-systole). La pression continue d'augmenter puis commence à décroître dans la phase finale d'éjection systolique (télé-systole), de sorte que la valve aortique se referme. Commence alors la phase de relaxation isovolumétrique (valves atrio-ventriculaire et aortique à nouveau fermées), pendant laquelle la pression ventriculaire décroît rapidement.

Dans l'aorte, la pression sanguine suit la courbe de pression ventriculaire gauche pendant la phase d'éjection systolique. Cependant, dès lors que la valve aortique est à nouveau fermée, la pression aortique se dissocie de la pression ventriculaire et diminue progressivement (beaucoup plus lentement que la pression ventriculaire), atteignant sa valeur minimale, dite diastolique, immédiatement avant l'ouverture suivante de la valve aortique.

Dans le réseau artériel, les variations de pression sanguines représentent une image de la pression aortique, avec des différences de délai et d'amplitude résultant de la propagation de l'onde artérielle. En effet, lors de chaque contraction ventriculaire, la résistance circulatoire périphérique ne permet pas au volume d'éjection systolique (environ 80 ml de sang) de s'écouler en totalité à travers l'arbre vasculaire pendant la durée de la contraction ventriculaire. Ainsi, une part importante du volume éjecté est temporairement stockée par distension de la paroi aortique. Lorsque la force d'éjection ventriculaire décroît, la paroi aortique revient, en fonction de son élasticité, à sa position de base, restituant dans le courant sanguin le volume sanguin stocké. C'est ce phénomène, se propageant le long de l'aorte et des principales artères, qui constitue l'**onde artérielle** (ou onde de pouls). Sa propagation se fait à une vitesse variable selon les caractéristiques physiques de la paroi artérielle : l'aorte présente une paroi riche en fibres élastiques, et la vitesse de l'onde de pouls y est de l'ordre de 4 m/s. En distalité de l'arbre artériel, la paroi présente une composante musculaire prédominante, et la vitesse de propagation de l'onde de pouls est alors beaucoup plus rapide (plus de 8 m/s sur les artères de jambe). En outre, l'onde artérielle se réfléchit d'une part sur les résistances artériolaires, d'autre part sur les bifurcations et embranchements (notamment la bifurcation aortique). Les ondes ainsi réfléchies s'additionnent à l'onde incidente, avec un déphasage variable selon la vitesse de propagation de l'onde et la distance entre le point de mesure et le cœur d'une part, les sites de réflexion d'autre part. C'est par ce mécanisme que la pression artérielle systolique est normalement plus élevée sur les artères jambières que sur l'artère brachiale, mais aussi que la pression artérielle centrale (au niveau de l'orifice aortique) est différente de la pression brachiale.

La mesure non-invasive et non-vulnérante de la pression artérielle est un examen de routine clinique essentiel à l'évaluation de la fonction cardiovasculaire et au suivi de ses perturbations. La méthode clinique de référence est représentée par l'auscultation des bruits de Korotkoff produits par l'artère brachiale lorsque la pression du brassard pneumatique se situe entre la pression systolique et la pression diastolique⁽¹⁾. Cependant, cette méthode est progressivement délaissée, dans la pratique clinique, au profit de l'usage de tensiomètres automatiques. Ceux-ci, fondés sur la technique de

l'oscillométrie (mesure de l'amplitude des oscillations de pression provoquées, dans le brassard, par l'onde de pouls) sont de plus en plus utilisés non seulement par le personnel médical et paramédical, mais aussi (en « auto-mesure ») par les patients. Désormais, les étudiants et les praticiens hésitent à effectuer une mesure de la pression artérielle par la technique auscultatoire, non seulement en raison de la compétence, de la rigueur et du soin qu'exige cette technique manuelle, mais aussi du fait de ses limites et pièges (comme le « trou auscultatoire », disparition des bruits de Korotkoff aux pressions intermédiaires). Ainsi, les organismes internationaux recommandent l'emploi des dispositifs automatiques de mesure oscillométrique de la pression artérielle^(2,3,4). Cette évolution des pratiques est sans doute aussi accélérée par la prohibition des manomètres à mercure, transitoirement remplacés par des manomètres anéroïdes, eux-mêmes de fiabilité et stabilité critiquées⁽⁵⁾. En outre, les mesures effectuées par les oscillomètres automatiques sont considérées comme mieux reproductibles et relativement indépendantes de l'observateur (et avec moins d'effet « blouse blanche »), tandis que ces appareils nécessitent moins d'entretien et de calibration^(6,7). En pratique, quasiment tous les dispositifs actuellement utilisés pour la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sont fondés sur l'oscillométrie, et ce procédé de monitoring est un moyen diagnostique fortement recommandé pour confirmer une hypertension artérielle systémique.

Néanmoins, la procédure officielle de validation des tensiomètres oscillométriques reste basée sur la comparaison avec la technique auscultatoire. De plus la majorité des dispositifs présents sur le marché n'a pas été validée par un essai clinique conforme aux recommandations⁽⁸⁾, et leur fiabilité est discutée⁽⁹⁾. Les constructeurs de systèmes oscillométriques négligent parfois, voire détournent les protocoles de validation⁽¹⁰⁾, et ne dévoilent généralement pas le principe des algorithmes qu'ils utilisent⁽¹¹⁾. Les praticiens doivent donc être conscients des limites et difficultés des deux techniques et veiller à conserver la compétence et l'expérience nécessaires au bon usage de la technique auscultatoire.

Alors que la méthode auscultatoire est progressivement mais rapidement abandonnée par les cliniciens au profit de la technique oscillométrique automatisée, il nous est donc apparu nécessaire d'examiner précisément les mécanismes sous-jacents à la production des bruits de Korotkoff et du signal oscillométrique de façon à en comprendre les différences. Nous avons donc procédé, dans un premier temps, à une revue de la littérature ciblée sur la méthode auscultatoire et la technique oscillométrique de mesure non-vulnérante de la pression artérielle systémique. Nous avons exploré la littérature concernant la genèse des bruits de Korotkoff et les différentes hypothèses concernant les mécanismes en cause, puis les différences constatées entre méthode auscultatoire et oscillométrie, ainsi que les différentes approches proposées pour réduire ces différences. Notre objectif était ainsi de trouver des pistes d'amélioration de la technique oscillométrique pour obtenir des mesures plus fiables et permettre une standardisation.

État de l'art et des connaissances

La technique auscultatoire et les bruits de Korotkoff.

Nicolai Korotkoff a décrit en 1905 (fig. 1) les bruits audibles à l'aide d'un stéthoscope en aval d'un brassard pneumatique placé sur l'artère brachiale lorsque la pression du brassard passe en dessous de la pression artérielle systolique et disparaissant quand elle passe en dessous de la pression diastolique⁽¹⁾.

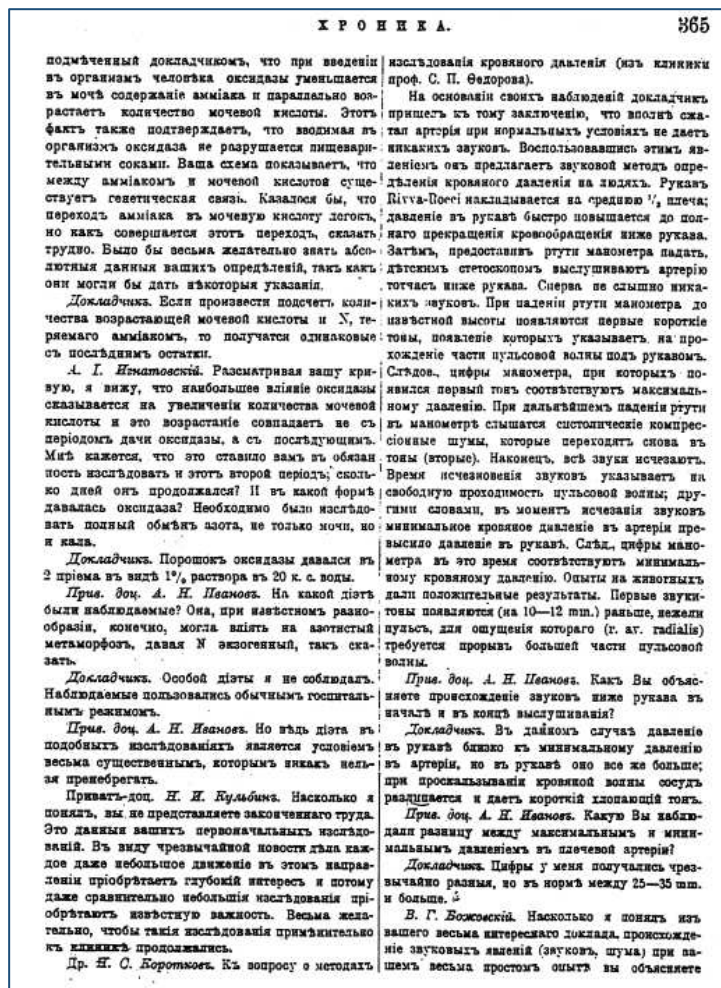


Figure 1- Nicolai Sergeivitch Korotkoff (1874-1920) et sa publication princeps.

Les bruits de Korotkoff audibles durant le dégonflage du brassard pneumatique sont décrits selon cinq phases^(12,13,14) (fig. 2).

- Phase I : un bruit bref (« Tap ») d'intensité élevée, concomitant de l'apparition du pouls en aval du brassard lorsque la pression intra-artérielle surmonte la pression du brassard.
- Phase II : un murmure, doux, de fréquence plus élevée, prolongé par un sifflement lorsque la pression du brassard continue à décroître tout en restant supérieure à la pression diastolique.

- Phase III : Le bruit sec et bref devient plus net et s'intensifie, atteignant un maximum tandis que le souffle s'estompe.
- Phase IV : l'ensemble des bruits décroît brusquement en intensité et fréquence.
- Phase V : disparition des bruits lorsque la pression du brassard descend au-dessous de la pression artérielle diastolique. Les phases IV ou V sont, selon les auteurs, interprétées comme marquant la pression diastolique, mais la phase IV est moins fréquente, spécialement chez les femmes pendant la grossesse et c'est donc la phase V qui est le plus généralement retenue^(15,16).

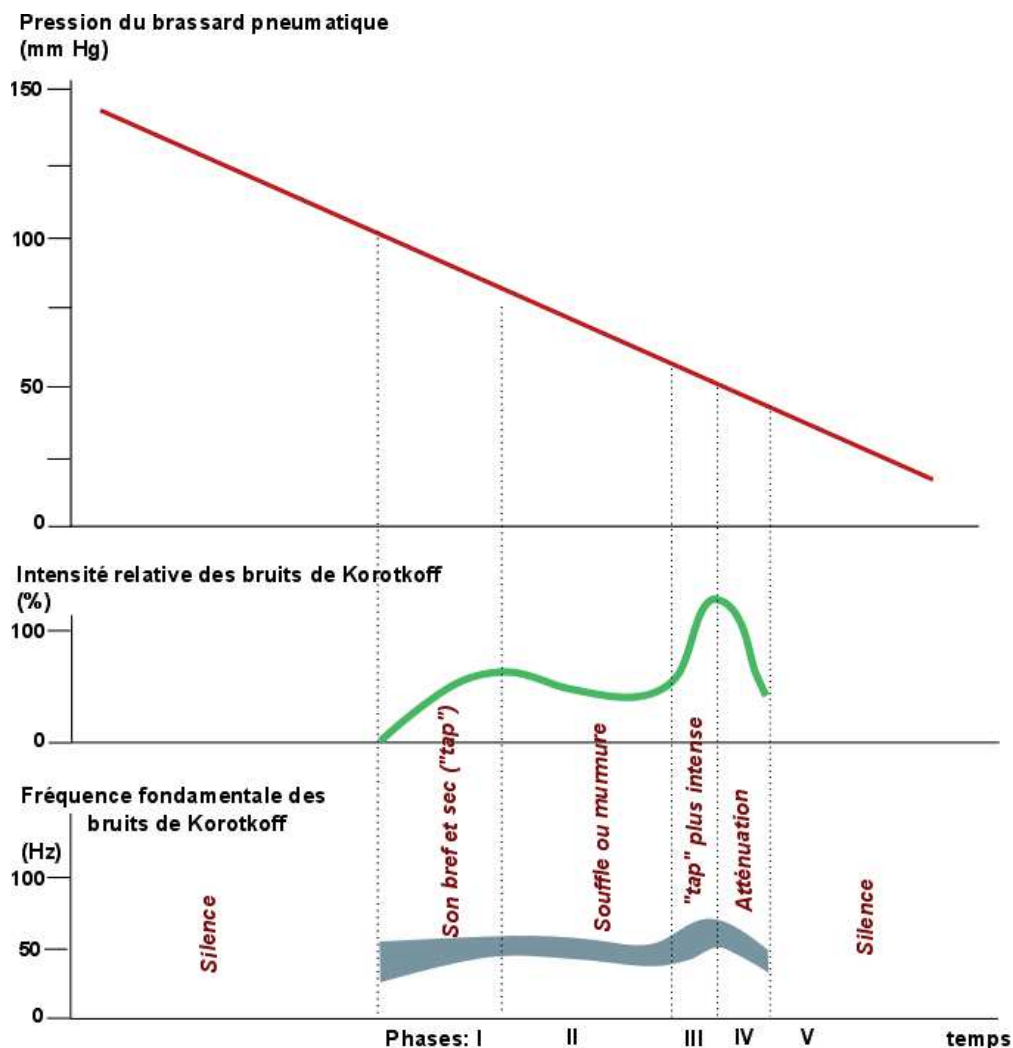


Figure 2- Fréquence et amplitude des bruits de Korotkoff durant les 5 phases lors du dégonflage du brassard pneumatique (d'après Greatorex, 1982).

Selon l'hypothèse initiale formulée puis repoussée par Erlanger, les bruits de Korotkoff sont produits par le « coup de bélier » produit par l'impact de la colonne du sang remis en mouvement à l'ouverture de l'artère comprimée et heurtant la colonne de sang stationnaire en aval du brassard⁽¹⁷⁾. Erlanger a ensuite suggéré l'existence d'un phénomène « pré-anacrotique », dû à la propagation de l'onde de pouls le long de l'artère comprimée, produisant des déformations brusques de sa paroi^(17,18).

En utilisant le procédé expérimental d'Erlanger, Bramwell a démontré que sous le brassard pneumatique, le long du trajet artériel, l'onde de pouls provoque une vibration de la paroi artérielle qui s'intensifie jusqu'à ce que la diminution de pression du garrot atteigne le niveau de la pression diastolique^(19,20). Les expériences de Rodbard et Robbins, analysant les composantes des bruits de

Korotkoff (**fig.3**) suggèrent que cette instabilité engendre un battement de la paroi artérielle quand l'artère est partiellement comprimée et que la vélocité du flux sanguin augmente du fait de la constriction artérielle en provoquant une diminution locale de la pression du sang (effet *Venturi*)⁽¹²⁾. Bruns a démontré que des fluctuations aperiodiques du flux en aval d'un obstacle, et non une véritable turbulence, sont à l'origine du murmure auscultatoire⁽²¹⁾. Meisner et Rushmer ont étudié le rôle de l'écoulement sanguin tourbillonnaire et ont démontré que les vibrations de la paroi artérielle se produisent et se propagent le long d'un tube lorsque ces tourbillons exercent des forces de frottement sur la paroi. Ces vibrations deviennent audibles lorsque l'énergie délivrée est suffisamment grande et/ou lorsque la paroi est suffisamment mince et compliant⁽²²⁾. Le modèle expérimental de Anliker et Raman leur a permis de montrer que les bruits de Korotkoff à la pression diastolique résultent d'une instabilité dynamique lorsque l'artère n'est pas complètement fermée, et que la vitesse de l'onde de pouls sous le brassard augmente lors de son dégonflage qui accroît la pression transmurale⁽²³⁾.

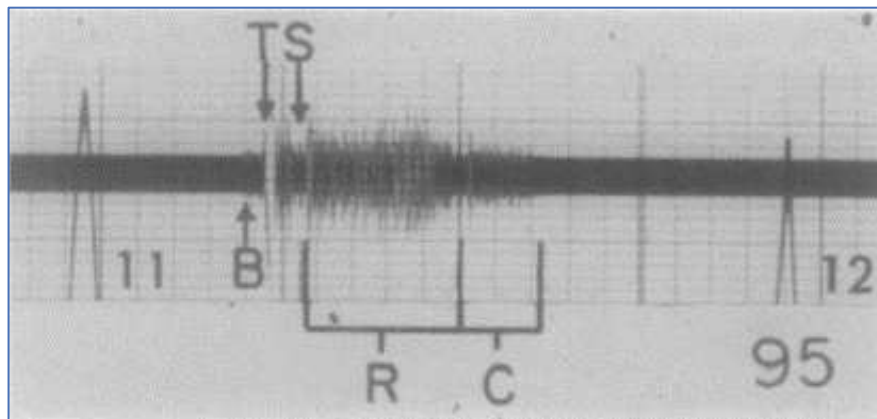


Figure 3. Analyse des composantes des bruits de Korotkoff par Rodbard & Robbins (1967)

En observant les images angiographiques et des moulages 3D en résine de polyester d'une artère périphérique de chien à différentes pressions sous le brassard, McCutcheon et Rushmer ont constaté que, contrairement aux tubes en caoutchouc jusque-là utilisés dans les modèles expérimentaux, et qui se ferment sous une forme bimodale sans changement significatif de leur circonférence, les artères se referment sous la pression du brassard avec une réduction considérable de leur circonférence, concluant que de tels modèles de caoutchouc sont inadéquats⁽²⁴⁾. Les mêmes auteurs ont enregistré le signal Doppler ultrasonore parallèlement aux bruits de Korotkoff de l'artère brachiale chez des volontaires, pendant le dégonflage du brassard, et ont mesuré le temps de transit de l'onde de pouls en amont et en aval du brassard. Ils ont pu ainsi calculer une vitesse de propagation de l'ordre de 6m/s, qui diminuait considérablement quand le brassard était gonflé à une valeur intermédiaire entre pression systolique et pression diastolique, confirmant le constat de Anliker et Raman's^(23,24). De plus, sur le signal Doppler issu d'un capteur placé sous le brassard, ils ont observé la présence d'un signal bref et intense (pic) coïncidant avec les bruits de Korotkoff, avant même que le sanguin flux ait atteint sa vitesse maximale. Ils en ont conclu que ce pic, de même la partie initiale (« tap ») des bruits de Korotkoff, était probablement dû au mouvement de la paroi artérielle généré par l'impact de l'onde de pouls, tandis que le murmure serait dû à la turbulence du jet sanguin dans le segment artériel comprimé⁽²⁴⁾.

De fait, les recherches relatives à la nature et à l'origine des bruits de Korotkoff doivent prendre en compte leurs différentes composantes acoustiques. L'analyse spectrale des bruits artériels tendrait à confirmer l'hypothèse d'une résonance de la paroi artérielle due aux variations de pression⁽²⁵⁾. L'analyse temps-fréquence des bruits des Korotkoff montre ainsi que les fréquences sont entre 220 à 280 Hz dans les phases I, II, et III, mais à moins de 100Hz dans les phases IV et V, et qu'elles peuvent

atteindre 400 Hz durant le murmure de la phase II ⁽¹⁴⁾. Observant la relation pression / flux le long de l'artère fémorale d'un chien sous la compression d'un brassard pneumatique, Conrad *et al* ont décrit une résistance dynamique négative à l'origine d'une diminution de la pression artérielle malgré l'augmentation du flux⁽²⁶⁾. Ceci pourrait produire une auto-excitation et des oscillations amorties de la pression transmurale et du flux, et serait à l'origine des bruits de Korotkoff.

En 1922, Bramwell & Hill avaient exploré l'interaction complexe entre la vitesse du flux et la propagation de l'onde de pouls, et démontré que la compliance des vaisseaux peut être calculée à partir de la vitesse de l'onde artérielle⁽²⁷⁾. Ils concluaient que la vitesse d'une onde pulsée dans un vaisseau pourrait indiquer son degré d'extensibilité, mais aussi que la compliance du vaisseau dépend de la fréquence de la force appliquée.

Le délai entre l'onde Q du signal ECG et le bruit de Korotkoff du même cycle cardiaque a fait l'objet de nombreuses études montrant qu'il est non seulement en relation avec la vitesse de l'onde de pouls⁽²⁸⁾, mais aussi avec les caractéristiques de la contraction cardiaque, comme cela a été illustré par des modèles mathématiques et des études expérimentales⁽²⁹⁾. En revanche, Brookman *et al* ont affirmé, sur la base d'un modèle expérimental avec un tube en caoutchouc et des artères prélevées, que le module d'élasticité de la paroi artérielle ne joue pas un rôle important dans l'évolution fréquentielle des bruits de Korotkoff qui diminuent quand le module d'élasticité augmente⁽³⁰⁾. L'observation clinique montre que le murmure de la phase II est plus souvent audible chez sujets âgés que chez les sujets jeunes, ce qui évoque une implication de la compliance de la paroi artérielle⁽³¹⁾.

D'autre part, il est reconnu que les bruits de Korotkoff disparaissent temporairement pendant le dégonflage du brassard chez certains sujets. C'est ce que l'on appelle le « trou auscultatoire », qui a été associé à l'augmentation de la rigidité vasculaire ^(26,32), par exemple chez les patients ayant une sclérodémie systémique ⁽³³⁾.

Par l'analyse de l'enregistrement à large bande passante des signaux acoustiques pendant le dégonflage du brassard pneumatique, Blank *et al* ont pu décrire plusieurs sons caractéristiques, désignés K₁, K_{2-a}, K_{2-b}, K_{2-c}, et K₃, avec un spectre contenant principalement des fréquences basses (audibles) pour K₁ et K₃, et de plus hautes fréquences pour K₂ qui apparaît et disparaît respectivement aux pressions artérielles systolique et diastolique⁽³⁴⁾. Ces auteurs interprétèrent K₁ comme résultant de l'impact de l'onde de pouls pénétrant partiellement l'artère comprimée, K₂ comme le résultat des phénomènes hémodynamiques produits par le rétablissement du flux et correspond aux bruits de Korotkoff, et K₃ comme étant en relation directe avec la forme d'onde de la pression intra-artérielle ⁽³⁴⁾. En utilisant l'analyse spectrale en temps réel des signaux Doppler ultrasonores de l'artère brachiale sous le brassard pneumatique, Sykes *et al* ont démontré que le bref bruit (« tap ») entendu en phase I ne disparaît pas dans la phase II où le murmure prédomine ⁽³⁵⁾.

En analysant le mouvement de la paroi artérielle à l'aide d'un capteur piézoélectrique en fonction de la valeur de la pression intra-artérielle pendant le dégonflage du brassard, chez des sujets dont la résistance vasculaire périphérique était réduite par un effort physique ou par des substances vasodilatatrices, Dietz et Belz sont parvenus à la conclusion que les bruits de Korotkoff sont dus à la perturbation du flux sanguin plutôt qu'aux oscillations de la paroi artérielle. Ces deux phénomènes leur apparaissaient généralement concordants pour la détection de la pression systolique, mais non pour la pression diastolique où le changement des mouvements de la paroi leur semblaient un reflet plus fidèle de la pression intra-artérielle que les bruits produits par l'écoulement sanguin, qui restent audibles en dessous de la pression diastolique⁽³⁶⁾.

De même, observant le phono-artériogramme, Rodbard a rapporté que l'hyperémie n'affectait pas les pressions systolique et diastolique, mais intensifiait et prolongeait le souffle responsable des bruits

de Korotkoff. Inversement, un garrot d'occlusion placé en aval du stéthoscope avait pour effet de diminuer la durée et l'intensité des bruits de Korotkoff⁽³⁷⁾.

À partir de l'enregistrement simultané des bruits et de la pression artérielle, Tavel *et al* ⁽³⁸⁾ ont réalisé une description détaillée des événements qui se produisent pendant le dégonflage du brassard. Leur interprétation est que, lorsque la pression du brassard descend juste au-dessous de la pression systolique, l'onde de pouls ouvre partiellement l'artère comprimée sans en atteindre la partie distale, ce qui détermine un segment luminal en forme de cône, expliquant une légère augmentation initiale de la pression autour de l'artère. Dès que la pression maximale de l'onde de pouls ouvre complètement l'artère, le gradient entre la pression relativement haute en amont et la pression basse en aval permet au sang de s'écouler, entraînant une chute brutale de pression⁽³⁸⁾. Cette interprétation évoque la description antérieure d'un phénomène « pré-anacrotique » par Erlanger⁽¹⁷⁾. Cette description n'est donc pas en accord avec celle de Lange *et al* qui soulignaient le fait que les bruits de Korotkoff précédaient l'onde de pression d'une dizaine de ms, et se propageaient à une vitesse compatible avec celle de l'onde de pouls. Ils mettaient en cause un transfert brutal d'énergie entre le secteur situé en amont du garrot, à relativement haute pression, et le secteur d'aval, à basse pression, se référant par analogie au « coup de canon »⁽³⁹⁾.

En utilisant un modèle expérimental des segments veineux représentant des conduits susceptibles de se collaber, Brower et Scholten ont montré que les courbes d'évolution de la vitesse d'écoulement du fluide et de la vélocité de propagation de la phase de l'onde de pouls se croisent au niveau des segments rétrécis, générant une instabilité⁽⁴⁰⁾. La vitesse de propagation de l'onde atteint en effet une valeur minimale pour une pression transmurale nulle, et augmente aux pressions transmuraux positives, mais elle dépend aussi de la fréquence. Ainsi, la vitesse de l'écoulement lorsque le vaisseau est proche du collapsus total peut devenir supérieure à la vitesse de l'onde, créant les conditions d'un phénomène oscillatoire⁽⁴⁰⁾. Ces observations sont en accord avec celles de McCutcheon et Rushmer soulignant que la vitesse de l'onde de pouls diminue quand le brassard est gonflé entre la pression systolique et la pression diastolique, et qu'une instabilité se produit dans ces situations critiques⁽²⁴⁾.

Ces différentes observations soulignent le rôle de la compliance de la paroi artérielle et des conséquences de sa réduction dans l'augmentation la pression artérielle liée à l'âge et dans les artériopathies. En outre, l'augmentation de rigidité de la paroi artérielle est responsable non seulement d'une accélération mais aussi d'un moindre amortissement de l'onde de pouls, tandis que, parallèlement, les résistances circulatoires périphériques augmentent. Il en résulte une intensification des réflexions de l'onde de pouls dont le retour se trouve aussi accéléré, marquant sur l'onde de pression artérielle incidente une incisure caractéristique. Ainsi, sur l'aorte initiale, l'onde de pression comporte typiquement 3 accidents successifs (**fig. 4**). Les deux premiers accidents marquent le « pic systolique ». L'accident positif marque l'arrivée de l'impulsion générée par l'éjection ventriculaire. Le second accident, plus tardif, résulte des réflexions de l'onde artérielle sur les singularités artérielles de la partie haute du corps. Le troisième accident, diastolique, marque la réflexion sur les singularités artérielles de la partie basse du corps. Les changements physiologiques ou pathologiques de la forme de l'onde de pression sont donc dus principalement aux changements de la vitesse de propagation de l'onde artérielle^(41,42). Cependant, sur la base d'un modèle mathématique du système artériel, Mohiuddin *et al* ont suggéré que l'augmentation de la vitesse l'onde de pression a un effet limité sur le retour des ondes réfléchies, et que le changement de la pression pulsée avec l'âge est essentiellement dû à la diminution de la compliance artérielle globale⁽⁴³⁾. Antérieurement, Quick *et al* avaient conclu que si la réflexion d'onde a un effet modéré sur la pression artérielle et la charge cardiaque dans les conditions de base (à pression artérielle normale), une vasorelaxation ou une vasoconstriction ont un effet marqué en fonction du jeu constructif ou destructif des ondes incidentes

et réfléchies⁽⁴⁴⁾, ces dernières prenant une importance notable dans les situations de rigidité artérielle pariétale accrue.

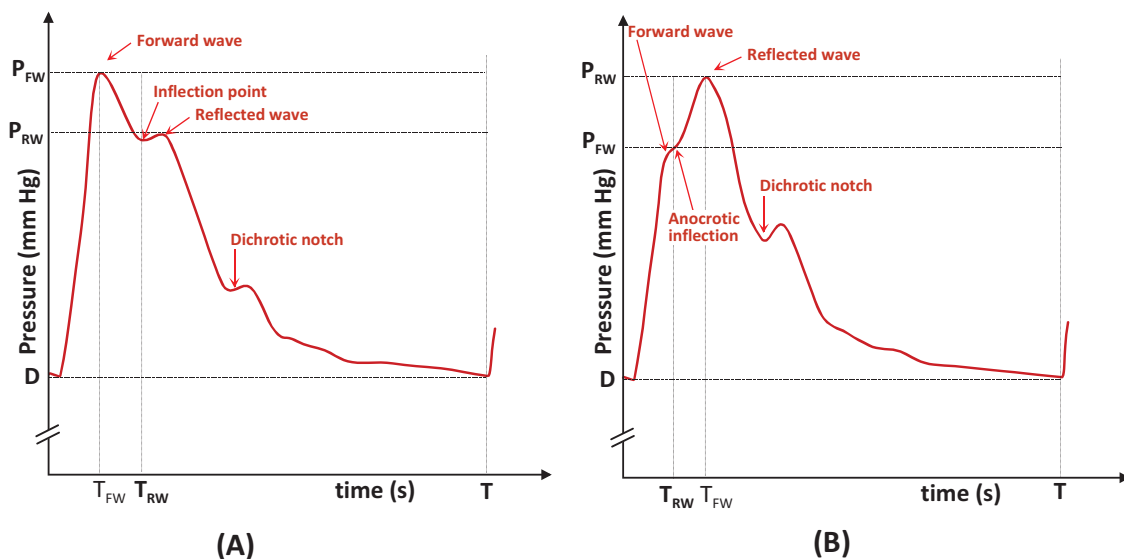


Figure 4. La forme de l'onde de pouls selon l'arrivée plus ou moins précoce des ondes réfléchies. (A) Aspect habituel chez un sujet jeune, avec une arrivée tardive de l'onde réfléchie, inscrivant une incuse dicrote sur le versant descendant du pic systolique. (B) Aspect fréquent chez le sujet plus âgé, avec une arrivée précoce de l'onde réfléchie, marquant une inflexion sur le versant ascendant du pic systolique et responsable d'une augmentation de son amplitude.

Rabbany *et al* ont montré que la vasorelaxation de l'avant-bras (provoquée par une hyperémie post-ischémique ou par la chaleur) ou la vasoconstriction (provoquée par l'exposition au froid), respectivement augmentent ou diminuent l'amplitude des bruits de Korotkoff. Le froid provoque une augmentation de la pression artérielle au niveau du bras soumis au test sans changement significatif de la pression artérielle de l'autre bras. L'hyperémie post-ischémique décale l'intensité des bruits de Korotkoff par rapport à la courbe de pression du brassard vers des pressions plus basses, avec une diminution remarquable des pressions systolique et diastolique homolatérales⁽⁴⁵⁾.

Par l'enregistrement des images échographiques en mode B à 3 cm en aval du brassard pneumatique, Sykes *et al* ont démontré que la première composante (« tap ») des bruits de Korotkoff coïncide avec un mouvement de grande amplitude de la paroi artérielle brachiale sous le brassard, lorsque l'artère s'ouvre brusquement et permet l'écoulement du sang vers l'aval. Ils ont aussi montré que le murmure audible dans la phase II se manifeste par un élargissement spectral du signal Doppler avec un flux présentant des composantes directes et inverses⁽³⁵⁾. Cette perturbation du flux disparaît dans la phase III tandis qu'une hyperémie peut être observée après le dégonflage total du brassard. Ces auteurs n'observaient pas de corrélation apparente avec le signal Doppler ou les images échographiques lors de la phase IV, mais le pic de vitesse d'écoulement du flux sanguin se stabilisait après la phase V. Ils concluaient que le murmure est dû à un écoulement sanguin non laminaire⁽³⁵⁾.

Malcom (cité par Brookman⁽³⁰⁾) a proposé l'hypothèse qu'un phénomène de cavitation serait à l'origine des bruits de Korotkoff, mais un tel phénomène n'a pas été observé par Meisner et Rushmer⁽²²⁾, ni par Bruns⁽²¹⁾. Observant les oscillations auto-excitées de la paroi durant la phase de collapsus d'un tube silicone, Bertram *et al* estimaient la cavitation possible⁽⁴⁶⁾. Plus récemment, Venet *et al* ont observé, sur l'enregistrement du signal Doppler ultrasonore du flux sanguin sous le brassard, des signaux transitoires de haute intensité (HITS) et les ont considérés comme pouvant être dus à un phénomène de cavitation⁽⁴⁷⁾. Cependant, les mouvements brusques de la paroi artérielle peuvent générer, sur l'enregistrement Doppler, des signaux transitoires de basse fréquence et haute intensité sans que cela implique nécessairement l'existence d'une cavitation.

Au total, il n'existe pas de consensus formel quant à l'origine exacte des bruits de Korotkoff, mais il apparaît clairement que la première composante de ces bruits est probablement due aux mouvements brusques de la paroi artérielle, donc en relation avec l'onde de pouls, tandis que la deuxième composante (souffle ou murmure) est probablement liée à la perturbation transitoire du flux sanguin (turbulence ou tourbillons) entraînant elle-même des vibrations de la paroi.

La technique oscillométrique de mesure de la pression artérielle

Bref historique

La méthode auscultatoire, fondée sur la détection des bruits de Korotkoff, est longtemps restée la référence pour la mesure non-vulnérante de la pression artérielle en pratique clinique. Cependant, l'oscillométrie s'est peu à peu imposée, depuis quelques décennies, comme la méthode de choix du fait de sa possibilité d'automatisation, au point qu'elle est désormais très largement utilisée en milieu hospitalier et en cabinet médical, mais aussi en « auto-mesure » par le patient lui-même.

Dans leur majorité, les tensiomètres automatiques actuels sont fondés sur l'oscillométrie, quelques plus rares appareils ayant utilisé l'auscultation⁽⁴⁸⁾ seule ou combinée avec l'oscillométrie⁽⁴⁹⁾. L'oscillométrie consiste à détecter les petites oscillations de pression générées, dans le brassard pneumatique du tensiomètre, par l'expansion des artères au passage de l'onde artérielle (« onde de pouls »), et en mesurer l'amplitude relative aux différentes pressions du brassard lors de son dégonflage (plus rarement, lors de son gonflage, les résultats pouvant être différents⁽⁵⁰⁾). La courbe oscillométrique (ou « enveloppe ») représentant l'amplitude de ces oscillations en fonction de la pression du brassard est alors analysée pour identifier, notamment, la pression à laquelle est observée la plus grande amplitude d'oscillation, qui est proche de la pression moyenne. Un algorithme permet ensuite de déterminer les pressions systolique et diastolique.

Les bases de la méthode oscillométrique remontent aux expériences réalisées en 1860 par le médecin et physiologiste français Etienne-Jules Marey, inventeur du « sphygmographe » (**fig. 5, fig. 6**), permettant d'obtenir un enregistrement graphique du pouls^(51,52).

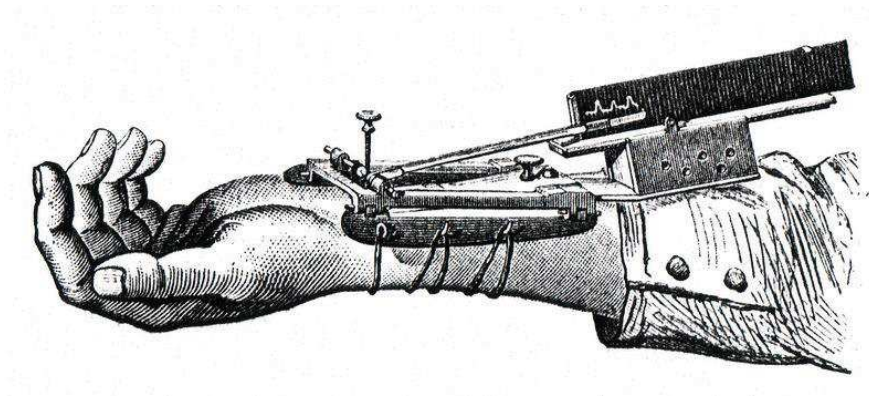


Figure 5. Le sphygmographe d'Etienne-Jules Marey tel que représenté par lui-même.

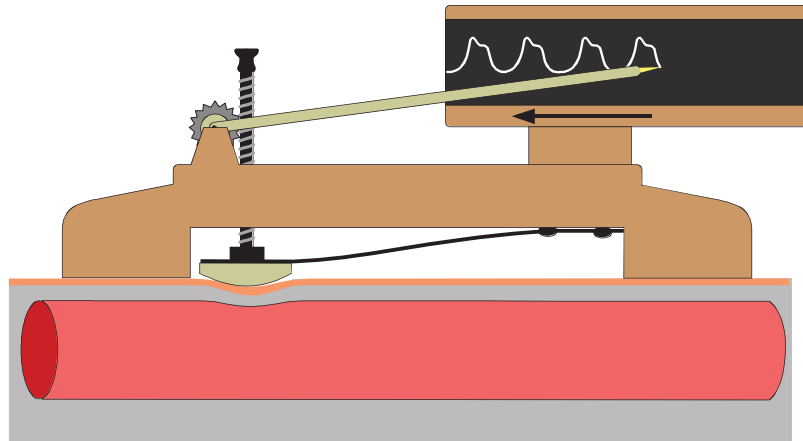


Figure 6. Schéma de principe du sphygmographe d'Etienne-Jules Marey : un ressort métallique souple maintient une cupule d'ivoire avec une légère pression sur la peau en regard de l'artère radiale, dont les pulsations sont ainsi transmises par une fine tige de bois léger à un dispositif d'enregistrement graphique.

Poursuivant ses travaux, Marey démontra ensuite, en plaçant le bras d'un sujet dans une enceinte close (que l'on appellerait aujourd'hui un *pléthysmographe*) (**fig. 7**), que les variations de volume provoquées par l'expansion des artères du membre au passage de l'onde artérielle étaient modulées par la pression appliquée dans cette enceinte à l'aide d'une pompe, et que l'amplitude maximale de ces oscillations correspondait à la pression externe permettant d'annuler la pression artérielle transmurale ⁽⁵²⁾.

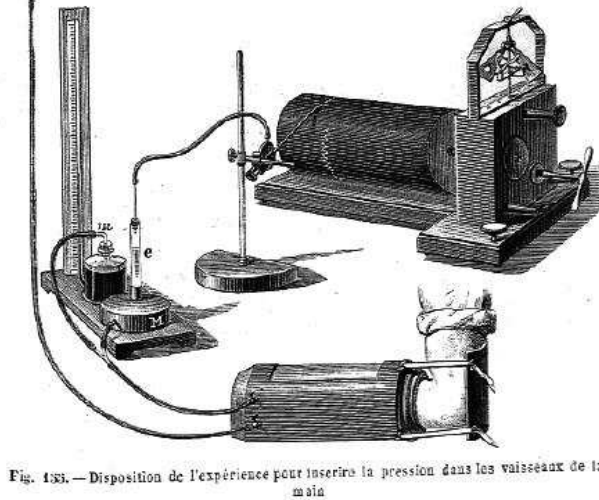
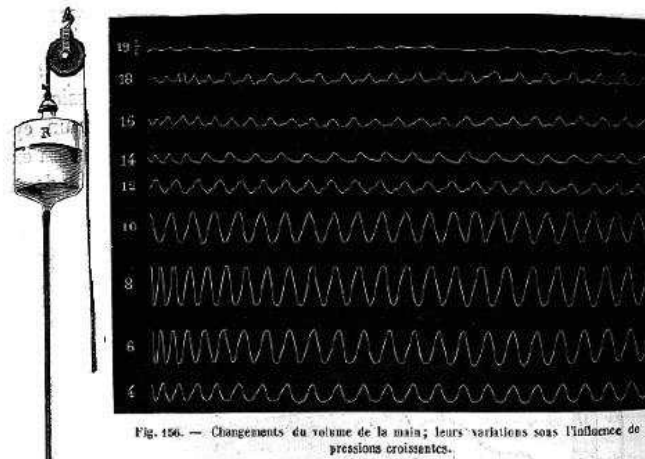


Figure 7. Le dispositif pléthysmographique ayant permis à Marey de déterminer la pression artérielle.

C'est sur cette base que Victor Pachon⁽⁵³⁾ présenta, en 1909, son « oscillomètre » (fig. 8, fig. 9) permettant de relever, pour différentes pressions du brassard pneumatique, l'amplitude des oscillations et de dessiner ainsi la « courbe ou enveloppe oscillométrique »⁽⁵⁴⁾. Cet appareil est resté longtemps en usage⁽⁵⁵⁾ pour l'évaluation des artériopathies des membres inférieurs jusqu'à l'avènement des explorations ultrasonographiques.



Figure 8. Victor Pachon (1867-1939) et son oscillomètre.

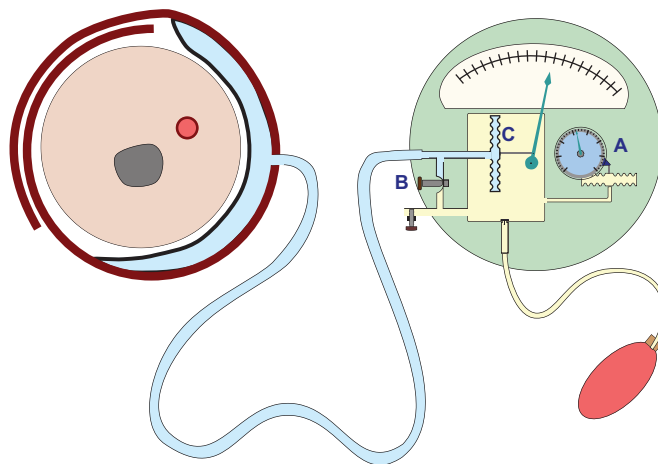


Figure 9. Schéma de principe de l'oscillomètre de Victor Pachon : La pression dans le brassard pneumatique est mesurée par un capteur anéroïde (A). Pour chaque valeur de pression dans le brassard, le bouton (B) permet de séparer les deux compartiments et mesurer l'amplitude des oscillations de pression à l'aide d'un second capteur anéroïde (C).

Le premier dispositif de mesure non-vulnérante automatique de la pression artérielle a été réalisé par Ramsey ⁽⁵⁶⁾ en 1976, et commercialisé sous le nom de Dinamap® (**fig. 10**), actuellement distribué par GE Healthcare (Chalfont St. Giles, UK). Ce système est fondé sur la technique oscillométrique, et équipé d'une pompe assurant le gonflage, ainsi que d'électrovannes contrôlant le

dégonflage du brassard pneumatique. Ce dernier est le plus souvent effectué par paliers, et l'appareil mesure, à chaque palier, l'amplitude des oscillations de pression, ne retenant pour la détermination de la pression artérielle que les séries d'au moins deux pulsations d'amplitude identique ⁽⁵⁷⁾. Différentes études cliniques ont montré que la mesure oscillométrique ainsi réalisée, bien que moins précise que la méthode auscultatoire, était compatible avec l'utilisation en pratique clinique ^(58,59). La mesure oscillométrique se fait pendant le dégonflage, mais certains dispositifs procèdent à des mesures pendant le gonflage, les différences pouvant être significatives⁽⁵⁰⁾.



Figure 10. L'appareil actuel Dinamap Procare 100 (GE Healthcare)

Principe de l'oscillométrie

Le fonctionnement général d'un appareil automatique d'oscillométrie est illustré à la figure ci-dessous (**fig. 11**). Le brassard placé au niveau brachial est gonflé par un mini-compresseur, et son dégonflage est contrôlé par une électrovanne. Un transducteur de pression mesure la pression régnant dans le brassard (ce transducteur doit avoir une réponse linéaire dans la plage de variation de la pression artérielle, c'est-à-dire entre 40 et 250 mm Hg). Il s'agit généralement d'un capteur de type piézo-résistif ou capacitif, avec compensation de température. Le signal issu du capteur de pression est mis en forme à travers un étage d'amplification et de filtrage pour extraire les deux composantes nécessaires pour la mesure oscillométrique : Le signal oscillométrique proprement dit, représenté par la composante dynamique (dite « AC », pour *alternative current*) de la pression du brassard, est extrait par un filtrage passe-bande dans la plage de variation de la fréquence cardiaque. La composante continue (dite « DC », pour *direct current*) est la valeur statique de pression du brassard. Ce signal est récupéré par un filtrage passe-bas. Les deux composantes sont numérisées et exploitées par l'unité de calcul et de contrôle, appliquant un algorithme spécifique (propre à chaque dispositif et habituellement non communiqué), afin de calculer les pressions systolique, diastolique et moyenne. La variation d'amplitude du signal dynamique de la pression (signal AC) dessine l'enveloppe oscillométrique, dont l'analyse permet de calculer les pressions systolique, diastolique, et moyenne (**fig. 12**).

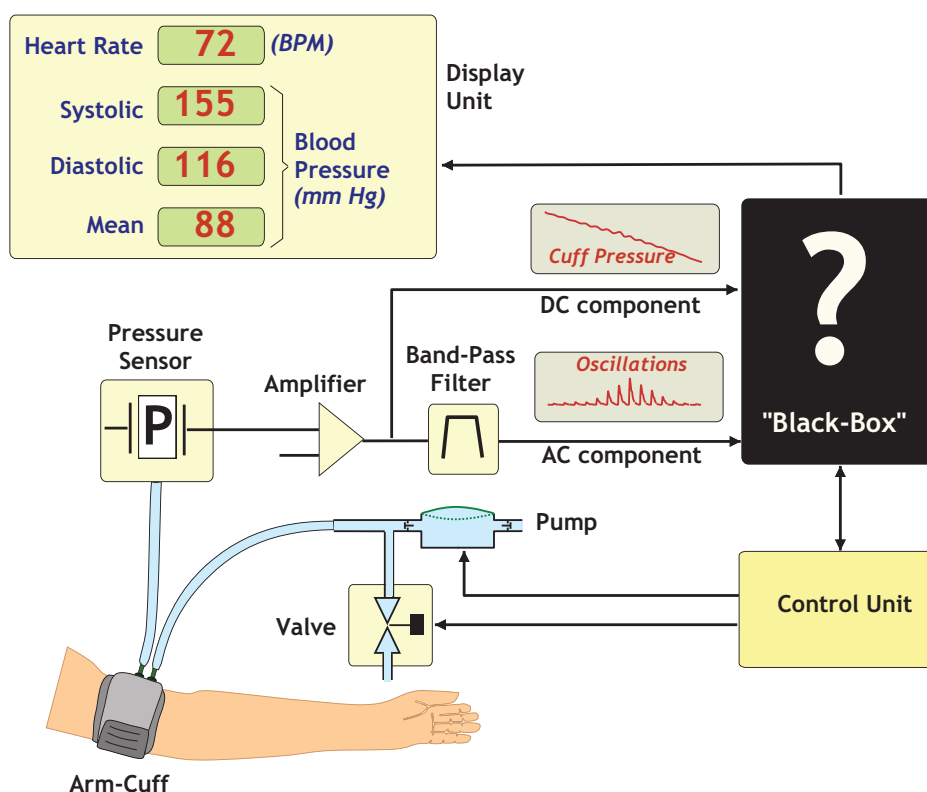


Figure 11. Schéma de principe d'un système oscillométrique automatique de mesure non-vulnérante de la pression artérielle.

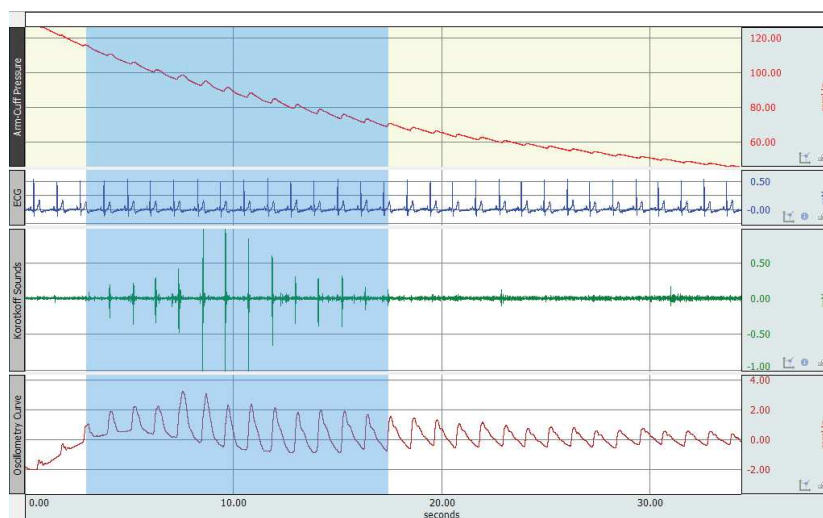


Figure 12. Exemple d'enregistrement oscillométrique : de haut en bas, la pression mesurée dans le brassard pneumatique lors du dégonflage (signal « DC », en rouge), l'électrocardiogramme (en bleu), les bruits de Korotkoff (en vert), les oscillations de pression dans le brassard (signal « AC », en rouge).

Plusieurs études ont souligné les limites de la technique oscillométrique qui ne permet pas de mesure précise de la pression artérielle systolique et diastolique en comparaison à la méthode clinique de référence, l'auscultation des bruits de Korotkoff. Un rapport inadéquat entre la circonférence du bras et le taille du brassard est une source d'erreurs pour l'oscillométrie^(60,61,62). Un consensus général existe sur les dimensions nécessaires des garrots pneumatiques nécessaires pour obtenir une mesure

fiable⁽⁶⁰⁾, et les normes internationales en font état. Les troubles du rythme cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque sont aussi des écueils pour l'oscillométrie^(61,63,64), que même que l'instabilité hémodynamique⁽⁵⁸⁾. Les mouvements de ventilation pulmonaire affectent aussi les résultats de l'oscillométrie comme de la méthode auscultatoire⁽⁶⁵⁾. Enfin, l'augmentation de la pression pulsatile (écart entre pression systolique et pression diastolique) amplifie la discordance entre mesure oscillométrique et mesure auscultatoire de la pression artérielle systolique⁽⁶⁶⁾.

Différentes solutions techniques ont donc été proposées pour surmonter ces limites et causes d'erreurs de la technique oscillométrique.

Détermination oscillométrique de la pression artérielle systolique, diastolique, et moyenne

Bien qu'il ait été longtemps admis que l'amplitude maximale des pulsations oscillométriques (sommet de l'enveloppe oscillométrique) correspondait à la pression artérielle diastolique, les travaux de Posey, Geddes *et al* en 1969⁽⁶⁷⁾ ont démontré qu'il s'agissait en fait de la pression artérielle moyenne. C'est aussi Geddes qui, en référence à la méthode auscultatoire (bruits de Korotkoff), observa que, sur la courbe oscillométrique obtenue lors du dégonflage du brassard pneumatique, la pression (supérieure à la pression artérielle moyenne) à laquelle cette amplitude atteignait environ 50% de l'amplitude maximale correspondait à la pression artérielle systolique, tandis que la pression (inférieure à la pression artérielle moyenne) à laquelle l'amplitude des oscillations était d'environ 80% du maximum correspondait à la pression artérielle diastolique⁽⁶⁸⁾ (**fig. 13**). Le même auteur précisa que ces valeurs pouvaient varier d'un sujet à l'autre, la courbe oscillométrique présentant un aspect différent selon l'âge et l'existence d'une éventuelle pathologie cardiovasculaire⁽⁶⁸⁾.

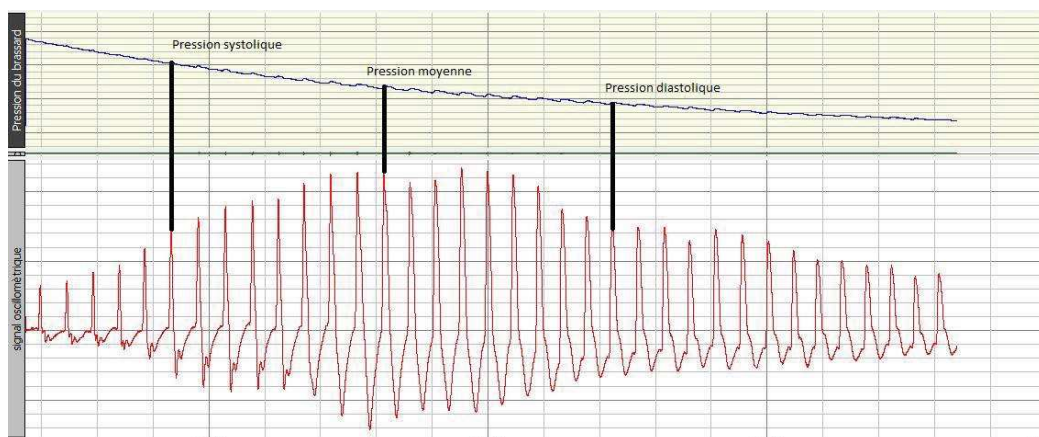


Figure 13. L'enveloppe de la courbe oscillométrique et la détermination de la pression artérielle systolique et diastolique par la méthode des ratios à partir de la pression moyenne considérée comme correspondant à l'amplitude maximale.

Cette variabilité, remettant en cause l'application d'un ratio fixe, a été soulignée par plusieurs auteurs à partir d'études cliniques. Les appareils automatiques disponibles aujourd'hui utilisent, de façon complémentaire ou concurrente, différentes approches généralement fondées sur le fait que la pression systolique correspond, sur la courbe oscillométrique, à la partie dans laquelle l'amplitude des pulsations augmente rapidement, et la pression diastolique à la partie dans laquelle cette amplitude

décroit rapidement, la pente maximale étant déterminée sur la dérivée première de la courbe oscillométrique^(69,70).

D'autres auteurs (apparemment plus nombreux) définissent, sur le mode proposé par Geddes⁽⁶⁸⁾, la pression systolique et la pression diastolique en référence à la partie de la courbe oscillométrique dont l'amplitude correspond à un pourcentage préétabli de l'amplitude maximale⁽⁵⁷⁾. Face à cette diversité des approches, Sapinski a proposé un algorithme standard pour identifier la pression systolique à une amplitude de 40% et la pression diastolique à 60% de l'oscillation maximale⁽⁷¹⁾. D'autres procédés (éventuellement combinables avec les précédents) se fondent sur la durée des pulsations, comprise entre 0 et une valeur prédéterminée en fonction de la période cardiaque pour déterminer la pression systolique, environ 50% de la durée maximale pour déterminer la pression moyenne, et proche de 100% pour la pression diastolique

[<http://www.google.tl/patents/US6767328>].

Cependant, le calcul des pressions systolique et diastolique à l'aide de ratios fixes ou à partir des pentes de l'enveloppe oscillométrique donne des résultats divergents en présence d'artéfacts de mouvement. Forouzanfar *et al* ont passé en revue les principales solutions techniques proposées⁽⁷²⁾. Certains auteurs proposent de se référer, pour déterminer ces valeurs, non pas aux inflexions de la dérivée de l'enveloppe de la courbe oscillométrique, mais à celle de chaque pulsation, et à la morphologie-même des oscillations (analyse dans le domaine temporel)⁽⁷³⁾. D'autres encore proposent la variance pondérée du signal oscillométrique, qui prédomine entre la pression systolique et la pression diastolique⁽⁴⁹⁾, ou de procéder à une décomposition modale empirique⁽⁷⁴⁾. D'autres enfin emploient une technique d'apprentissage statistique pour éliminer les erreurs systématiques⁽⁷⁵⁾.

L'analyse de l'enveloppe de la courbe oscillométrique peut permettre, par modélisation, mathématique, d'affiner les algorithmes de détermination de la pression systolique et diastolique en fonction des caractéristiques de la mesure oscillométrique, à savoir la vitesse du dégonflage, la forme d'onde de la pression artérielle avec ses composantes fréquentielles, les modifications de la forme de l'artère examinée et sa surface en coupe transversale^(76,77). La modélisation tend à confirmer que l'amplitude maximale des oscillations est observée lorsque la pression du brassard pneumatique est proche de la pression moyenne, donc lorsque la pression transmurale est pratiquement annulée, tandis que des oscillations atteignant 59.3 % (sur la pente ascendante) et 71.7% (sur la pente descendante) de l'amplitude maximale de l'enveloppe oscillométrique correspondent respectivement à la pression systolique et la pression diastolique⁽⁷⁸⁾. Chaque appareil a ainsi recours à un ou des algorithmes établissant une relation entre l'enveloppe oscillométrique et la pression artérielle, éventuellement adaptée en fonction de la situation clinique (fréquence cardiaque, rythme régulier ou non...). Cependant, l'exploitation de tels algorithmes reste limitée par leur difficulté d'implémentation.

L'observation des changements de forme et de délai d'arrivée de l'onde artérielle (ou onde de pouls) au cours du dégonflage du brassard pneumatique apporte des informations importantes. Les méthodes d'analyse morphologique de l'onde de pouls exploitent cette évolution et se fondent sur la modulation de l'onde pour déterminer les pressions systolique, diastolique et moyenne^(79,73). Les méthodes de calcul du temps de transit de l'onde artérielle sont basées sur la mesure du délai entre l'onde R du signal ECG et l'arrivée de l'onde, lors du même cycle cardiaque, en aval du brassard pneumatique lorsque sa pression devient inférieure à la pression systolique⁽⁸⁰⁾. Lors de la poursuite du dégonflage du brassard, on constate que le temps de transit diminue puis se stabilise quand la pression du brassard passe au-dessous de la pression diastolique⁽⁸¹⁾. Le temps de transit peut être mesuré par différentes techniques. La plus simple est l'oscillométrie, qui permet aussi d'évaluer la rigidité de la

paroi artérielle. Des oscillomètres équipés d'électrodes de recueil de l'ECG ont été développés à cette fin⁽⁸⁰⁾.

Les techniques utilisant des réseaux des neurones⁽⁸²⁾ effectuent un apprentissage à partir d'une base de données d'enveloppes oscillométriques, pour fournir, en sortie, les valeurs des pressions artérielles correspondantes mesurées par une technique de référence (soit par un cathéter intra-artériel soit par la mesure auscultatoire). Les algorithmes ainsi développés calculent les pressions systolique, diastolique et moyenne par rapport aux variations des paramètres que l'apprentissage a jugés pertinents. L'efficacité et la précision de cette approche nécessite cependant une très large base de données couvrant l'ensemble des cas normaux et pathologiques dans toutes les circonstances (pressions très basses ou très hautes, fréquence cardiaque extrême ou variable, troubles du rythme, troubles de l'éjection systolique...).

D'autres voies ont été explorées pour améliorer les conditions de mesure, notamment en réduisant les artefacts liés aux variations respiratoires, et en utilisant la référence électrocardiographique pour affiner la synchronisation⁽⁸³⁾. Al-Jumaily *et al* ont, quant à eux, proposé d'utiliser un film piézoélectrique placé sous le brassard pneumatique pour détecter et mesurer la pulsativité artérielle⁽⁸⁴⁾.

Le nombre important des techniques utilisées pour la mesure la mesure oscillométrique, révèle le challenge actuel pour améliorer la précision de la mesure automatique de la pression artérielle. La détermination des algorithmes utilisés repose généralement sur une approche heuristique, prenant en compte la forme de la courbe oscillométrique pour déterminer les modalités de mesure. En outre, chaque constructeur a généralement recours à ses propres algorithmes, non dévoilés à la communauté scientifique et ajustés tout autant pour contourner les clauses de brevets antérieurs que pour affiner la mesure⁽⁸³⁾. Par conséquent, il n'existe pas de standardisation des algorithmes utilisés pour le calcul des pression systolique et diastolique, et chaque système est une boîte noire unique dont seule la validation clinique assure la fiabilité⁽⁸⁵⁾.

Validation et calibration des systèmes oscillométriques de mesure de la pression artérielle

Écueils, limites et erreurs de l'oscillométrie

Les différences entre la mesure auscultatoire et la mesure oscillométrique de la pression artérielle peuvent être cliniquement significatives^(86,87,88,89), notamment chez les patients diabétiques⁽⁹⁰⁾ et/ou présentant une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle, avec, pour conséquence, le plus souvent une surestimation des pressions artérielles systolique et diastolique⁽⁹¹⁾. La différence entre les mesures auscultatoire et oscillométrique augmente avec la rigidité de la paroi artérielle de telle sorte qu'elle a été proposée comme un témoin du risque cardiovasculaire⁽⁹²⁾. Alors que la plupart des tensiomètres oscillométriques montre une bonne corrélation avec les mesures de référence chez certains patients et dans certaines conditions cliniques, cette corrélation est significativement faible dans d'autres populations et d'autres cas, et ceci est en relation avec la forme de l'enveloppe oscillométrique^(93,94). Les mesures oscillométriques sont sujettes à caution, en particulier, chez les femmes enceintes^(95,96), chez les enfants^(97,98,99), et chez les patients porteur d'une fibrillation atriale dont la pression artérielle diastolique n'est souvent pas mesurable de façon fiable⁽¹⁰⁰⁾.

Les procédures de validation et calibration

La validation et la calibration des dispositifs oscillométriques sont donc essentielles⁽¹⁰¹⁾. Les procédures de validation des dispositifs non-invasifs de mesure de la pression artérielle ont été publiées par l'ESH (*European Society of Hypertension*)⁽¹⁰²⁾, par l'AAMI (*Association for the Advancement of Medical Instrumentation*) et par l'ANSI (*American National Standards Institute*).

Le standard international **ISO 81060-2 :2013** spécifie les procédures et les exigences pour les études de validation clinique des dispositifs médicaux nécessaires à la mesure non-invasive de la pression artérielle du sang avec un brassard. Conformément à ce protocole, la validation des dispositifs de mesure automatique de la pression non invasive consiste à comparer les mesures automatiques de pression artérielle avec celles de la méthode auscultatoire, avec stéthoscope et sphygmomanomètre, sur une population d'au moins 85 sujets (avec un sex-ratio de 0.3 à 0.7), avec au moins 3 mesures pour chaque sujet, donc 255 paires de mesure de pression artérielle. Deux observateurs indépendants (écoutant les bruits de Korotkoff à partir du même stéthoscope) sont nécessaires pour déterminer la pression artérielle de référence. La population examinée doit comporter des individus présentant différentes circonférences de bras pour permettre l'utilisation des brassards de taille différente. La différence moyenne entre les pressions systoliques et diastoliques mesurées par le dispositif à valider et celles du sphygmomanomètre de référence ne doit pas excéder 5 mm Hg (avec un écart type <8 mm Hg). Des exigences supplémentaires sont appliquées aux dispositifs prévus pour la pédiatrie ou chez la femme enceinte, ou pour le monitoring ambulatoire. Sapinski fait remarquer, à ce sujet, que la comparaison de la méthode auscultatoire avec la mesure intra-artérielle directe ne satisfait pas ces exigences⁽¹⁰³⁾. La méthode auscultatoire est en effet fondée sur les déformations de la section de l'artère en fonction de la pression transmurale (donc en relation avec les caractéristiques mécaniques de sa paroi) et sur les perturbations qui en résultent dans l'écoulement du sang (turbulence...) et non directement sur la pression sanguine. La méthode oscillométrique repose aussi sur les caractéristiques de la paroi artérielle et sa déformation au passage de l'onde de pouls. Autrement dit, la méthode auscultatoire et la méthode oscillométriques sont médiées par la paroi artérielle. Les différences entre méthode auscultatoire et oscillométrie d'une part, mesure intra-artérielle directe d'autre part, ne sont

donc pas surprenantes, et il est logique que la validation de l'oscillométrie fasse référence à l'auscultation.

Un grand nombre de dispositifs peu onéreux de mesure non-vulnérante automatique de la pression artérielle est disponible⁽¹⁰⁴⁾, mais la majorité n'a pas été validée. Certains constructeurs font état de la validation de leur appareil sans fournir d'informations ou de données pour étayer leurs dires⁽¹¹⁾. Par conséquent, les utilisateurs doivent pouvoir accéder à des sources d'information pour connaître les dispositifs dûment validés. Une base de données des dispositifs validés est disponible sur *Medaval* (*ME*dical *D*evice *A*ssessment and *V*alidation, www.medaval.org), ainsi que sur *dabl Education Trust* (www.dableducational.org).

Des simulateurs fournissant différentes courbes oscillométriques sont utilisés pour évaluer et calibrer les dispositifs de mesure automatique non-vulnérante de la pression artérielle^(105,106), et ils permettent aussi d'appréhender les limites et les écueils de l'oscillométrie⁽⁹³⁾. Certains de ces simulateurs sont équipés d'une pompe générant un flux pulsé dans des tubes élastiques entourés par des matériaux pour simuler les tissus mous du bras d'un patient. Ils reproduisent différentes courbes oscillométriques obtenues sur une grande série de sujets normaux et de patients. De tels simulateurs perfectionnés sont probablement une voie intéressante pour la calibration et la standardisation des dispositifs oscillométriques automatiques.

Progrès et perspectives

L'oscillométrie en elle-même ou combinée avec une autre technique (brassard pneumatique, photopléthysmographie, tonométrie d'aplanation, capteurs piézoélectriques, résistifs ou capacitifs, jauges de contrainte etc.) peut être utilisée pour l'analyse de l'onde de pouls et constituer un outil remarquable d'évaluation de la fonction et du risque cardiovasculaires^(107,108,109,110). Le principe de la tonométrie d'aplanation est inspiré du sphygmographe de Marey : un capteur est maintenu sur la peau avec une force limitée en regard de l'artère radiale pour enregistrer l'onde de pouls, fournissant une courbe exploitable pour différents calculs impliquant notamment des fonctions de transfert (**fig. 14**).

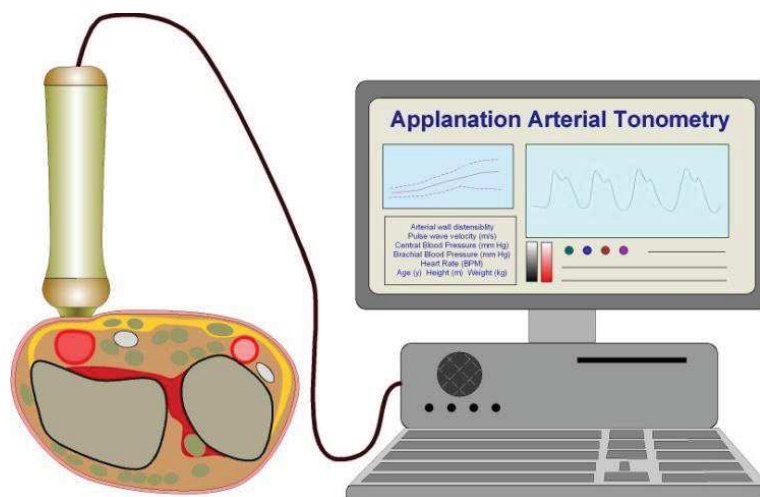


Figure 14. Principe de la tonométrie artérielle d'aplanation : un transducteur de pression (par exemple un capteur piézoélectrique) est placé en regard de l'artère radiale au poignet, et une force limitée est appliquée pour plaquer l'artère contre la surface osseuse et enregistrer l'onde de pouls, fournissant une courbe calibrée en fonction de la pression artérielle systémique et utilisée pour calculer la vitesse de propagation de l'onde artérielle et, par une fonction de transfert inverse, la pression artérielle centrale.

Des fonctions de transferts entre l'aorte ascendante et l'artère brachiale ou radiale ont été déterminées à partir de mesures directes de la pression artérielle (notamment au cours de cathétérismes cardiaques)⁽¹¹¹⁾, et sont actuellement largement utilisées pour l'estimation de la pression centrale aortique à partir des courbes de pression des artères périphériques. Ainsi, la majorité des dispositifs d'estimation non-invasive de la pression centrale aortique est fondée sur la tonométrie d'aplanation⁽¹¹²⁾. Depuis quelques années, cependant, les dispositifs oscillométriques sont apparus utilisables pour la même détermination, dans des conditions pratiques et ergonomiques plus satisfaisantes. En gonflant partiellement le brassard pneumatique, il est en effet possible d'enregistrer une courbe de pression représentative de la mécanique artérielle et de l'hémodynamique, et utilisable pour l'évaluation de la pression centrale^(113,114,115,116,117). Ainsi, les dispositifs oscillométriques sont de plus en plus utilisés pour le calcul de la pression aortique centrale, et cette évolution est susceptible d'accélérer encore leur généralisation. Les données oscillométrique peuvent aussi être exploitées pour obtenir la courbe pression - volume artérielle et calculer un indice de la rigidité artérielle pariétale⁽¹¹⁸⁾, ou pour mesurer la vitesse de l'onde de pouls sur différents segments artériels⁽¹¹⁹⁾. Les systèmes de mesure par aplanation, plus onéreux et de maniement plus délicats, seront donc peut-être supplantés par l'oscillométrie.

Résumé et conclusion

La technique auscultatoire de mesure non-vulnérante de la pression artérielle est fondée sur la détection des bruits de Korotkoff. C'est la technique clinique de référence, mais les tensiomètres automatiques, généralement oscillométriques, remplacent rapidement les sphygmomanomètres et les stéthoscopes en pratique quotidienne. Pourtant, les mécanismes et l'origine exacte des bruits de Korotkoff ne sont pas encore complètement élucidés, et des différences significatives existent entre les mesures effectuées par la technique auscultatoire, la technique oscillométrique, et la mesure intra-artérielle directe. L'oscillométrie est actuellement très largement utilisée pour la mesure non-vulnérante de la pression artérielle et le monitoring ambulatoire, mais les procédures de validation de cette technique (lorsqu'elles sont appliquées), se réfèrent à la mesure auscultatoire. De plus, les pressions systoliques et diastoliques ne sont pas directement mesurées par l'oscillométrie mais calculées à l'aide d'algorithmes spécifiques non communiqués et non interchangeables. Par conséquent, il est nécessaire, en pratique clinique, d'utiliser des dispositifs cliniquement et officiellement validés, et le personnel médical et paramédical doit être conscient des écueils et limites de ces dispositifs. L'oscillométrie peut en effet donner des résultats incohérents dans certaines situations, et spécialement quand la pression systémique est très élevée ou très basse, en cas d'arythmie, ou chez les patients présentant une rigidité artérielle élevée (âge avancé, hypertension artérielle chronique, diabète, insuffisance rénale...). Dans de tels cas, la méthode auscultatoire reste la référence clinique nécessaire. Par contre, la mesure intra-artérielle directe est le « *gold standard* » en réanimation et soins intensifs.

Les systèmes oscillométriques automatiques prennent rapidement une place prépondérante dans la pratique clinique quotidienne médicale et infirmière, de même que pour l'auto-mesure par les patients eux-mêmes, alors que leurs résultats sont encore très imparfaits. Il existe donc un risque clinique notable, car l'expertise nécessaire au bon usage de la technique auscultatoire, qui reste la référence clinique, disparaît rapidement chez les étudiants et les praticiens. Il est donc très important et urgent d'améliorer la fiabilité et la précision des appareils oscillométriques. Ceci implique, en premier lieu, une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels sont produits les bruits de Korotkoff, notamment par l'analyse des phénomènes hémodynamiques et pariétaux. Sur cette base, pourront être proposées des voies d'amélioration de l'oscillométrie garantissant une meilleure concordance avec la méthode auscultatoire.

Notre travail de thèse comporte donc, après cette revue de la littérature et des connaissances actuelles (publiée dans *Expert Review of Medical Devices – Annexe 1*), deux volets successifs :

- L'étude des phénomènes hémodynamiques et pariétaux artériels accompagnant les bruits de Korotkoff, en utilisant les outils modernes d'exploration non-vulnérante comme l'échographie et l'enregistrement des signaux Doppler ultrasonore parallèlement à l'oscillométrie et l'électrocardiographie.
- L'analyse du signal oscillométrique au regard des mécanismes ainsi démontrés, afin d'imaginer et tester, en conditions cliniques, une nouvelle approche de détermination de la pression artérielle systolique.

Travail expérimental

1 – La genèse des bruits de Korotkoff : rôle de l'onde artérielle et de la turbulence

Notre revue de la littérature nous ayant montré les écueils et limites de l'oscillométrie mais aussi les lacunes dans la compréhension des mécanismes à l'origine des bruits de Korotkoff, nous avons imaginé un protocole d'étude clinique mettant à profit les techniques modernes d'exploration fonctionnelle et d'imagerie pour examiner les relations temporelles entre les mouvements de la paroi artérielle, le flux sanguin, et les bruits de Korotkoff afin d'en tirer des indices sur les mécanismes en action et des hypothèses explicatives sur les différences entre méthode auscultatoire et oscillométrie. Dans cette phase initiale de nos travaux personnels de recherche, nous avons donc procédé à une étude pilote sur 23 volontaires recrutés au sein de l'équipe afin d'obtenir des enregistrements oscillométriques nous permettant d'analyser la morphologie du signal oscillométrique et son évolution pendant le dégonflage du brassard pneumatique lors d'une procédure habituelle de mesure de la pression artérielle brachiale. Notre but était de fonder des hypothèses nous permettant d'imaginer de nouvelles approches de mesure oscillométrique de la pression artérielle systolique. Celle-ci revêt en effet une importance clinique toute particulière, car elle représente le fondement d'un outil reconnu et largement utilisé pour le dépistage, l'évaluation, et le suivi des artériopathies des membres inférieurs : l'**indice de pression systolique** cheville / bras. Si la pression artérielle systolique aux membres inférieurs est généralement mesurée par effet Doppler à la cheville, et par laser Doppler ou photo-pléthysmographie à l'orteil, il est d'usage de plus en plus courant de se fonder sur l'oscillométrie automatique pour déterminer la pression artérielle brachiale, avec les imprécisions et causes d'erreur que nous avons examinées ci-dessus. Améliorer la mesure oscillométrique de pression artérielle systolique est donc un enjeu majeur, pour la fiabilité et la standardisation des appareils automatiques et pour leur interchangeabilité.

Matériels et Méthodes

Population étudiée

Notre première étude a été conduite sur un groupe de 23 sujets volontaires (6 femmes, 15 hommes) de 22 à 59 ans, qui ont participé aux différents volets de l'exploration en fonction de leur disponibilité : Chez 18 d'entre eux, nous avons effectué l'enregistrement simultané du signal oscillométrique, des bruits de Korotkoff, et de l'électrocardiogramme pendant la mesure de la pression artérielle. Chez 17 de ces 23 sujets, nous avons enregistré les images échographiques et le signal Doppler de l'artère brachiale sous le brassard. Chez 13 de ces 23 sujets, nous avons mesuré la vitesse locale de l'onde artérielle brachiale sous le brassard pneumatique à l'aide d'un système de poursuite d'écho. Chez 21 sujets, nous avons analysé les images échographiques à l'aide d'un logiciel automatique mesurant les variations de diamètre de l'artère brachiale en fonction de la pression du brassard.

Dispositif d'acquisition des signaux

Nous avons utilisé un dispositif d'acquisition-numérisation des signaux physiologiques MP35 (Biopac, Goleta, CA) pour enregistrer le signal oscillométrique et les bruits de Korotkoff. L'acquisition, l'affichage et le traitement initial des données étaient déterminés à l'aide du logiciel BSL (Biopac Student Lab3.7), permettant la configuration des paramètres d'acquisition : mode flottant ou différentiel, pré-amplification, filtrage, fréquence d'échantillonnage et durée d'acquisition. Le MP35

est doté de 4 canaux d'entrée analogique en port série DB9 femelle, numérisés avec une résolution de 24bits et une fréquence d'échantillonnage de 1KHz pour chaque canal, avec un rapport signal bruit de 89 dB (au plus faible gain à 1000 échantillons /seconde), et un taux de rejection en mode commun de 110 dB.

Chaque canal d'acquisition comportait une cascade de filtres numériques et analogiques, certains ajustables, d'autres fixes (**fig. 15**) :

- **Filtre analogique ajustable** : En couplage AC, trois filtres passe-haut analogiques étant disponibles (0,05 Hz, 0,5 Hz, 5Hz)
- **Filtre Analogique fixe** : filtre passe-bas à 20 kHz.
- **Filtre anti-repliement** : un filtre passe-bas dont la fréquence de coupure dépend de la fréquence d'échantillonnage
- **Filtre numérique ajustable** : avec possibilité de configurer 3 filtres séquentiels à réponse impulsionnelle infinie de deuxième ordre.

Pour tous les travaux présentés ici, nous avons choisi un filtre passe-bas avec un coefficient de surtension $Q = 1/\sqrt{2}$ (Butterworth), conformément aux recommandations du constructeur pour cette application.

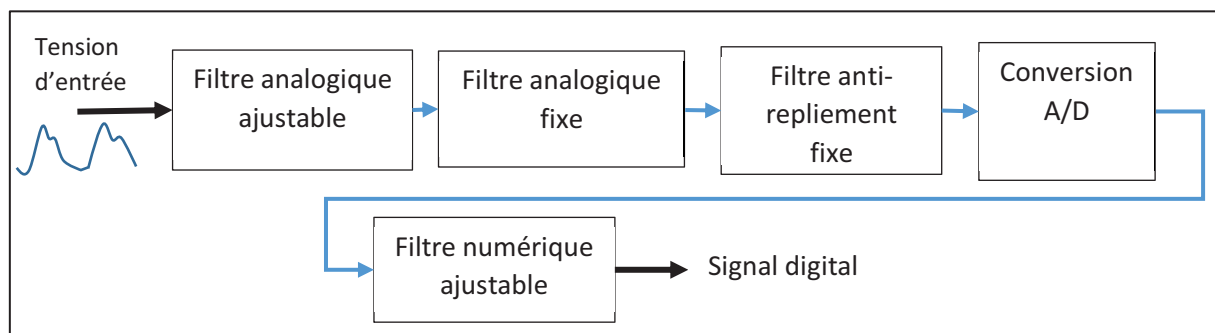


Figure 15 : Architecture du filtrage d'un canal d'acquisition du système MP35 Biopac
<https://www.biopac.com/knowledge-base/mp3x-filter/>

La mesure de pression du brassard a été effectuée à l'aide d'un capteur piézoélectrique Codan DPT-6000 (Codan-PVB Medical GmbH, Forstinning, Germany) dédié à la mesure de pression artérielle. Ce capteur possède 4 broches dont 2 pour l'alimentation +5V et -5V, et les 2 autres pour la sortie en tension différentielle. L'alimentation du capteur était assurée par le port série du système d'acquisition. La chaîne de numérisation de pression était calibrée à l'aide d'un système d'étalonnage, le simulateur de signaux physiologiques Biomedical ProSim 8 (Fluke, Everett, WA). Le calibrage a été contrôlé plusieurs fois au cours l'étude. Nous avons utilisé, en fonction de la morphologie et de la circonférence du bras du sujet, les brassards pneumatiques suivants: 25.3-34.3 cm Adult-11 (Welch-Allyn, Skaneateles, NY) ou 17-25, 23-33, ou 31-40 cm Dura-Cuff (Critikon, Tampa, FL).

Le canal utilisé pour enregistrer la pression du brassard pneumatique était couplé en mode continu (DC). À partir de ce signal, nous extrayons le signal oscillométrique à l'aide du logiciel Biopac Acqknowledge V4.2 avec un filtrage passe-bande de 0.5-5Hz. Le canal d'acquisition du stéthoscope électronique était couplé en mode alternatif (AC) avec un filtre matériel passe-haut de 0.5 Hz et un filtre numérique passe-bas de 500 Hz. Le signal ECG était couplé en AC à 0.5 Hz puis filtré avec un filtre passe-bas de 100 Hz.

Le gonflage et le dégonflage du brassard étaient effectués à l'aide un sphygmomanomètre à capteur anéroïde (Boso Classico, Germany), lui aussi vérifié à l'aide du système d'étalonnage ProSim 8. L'enregistrement des bruits de Korotkoff était réalisé à l'aide d'un microphone stéthoscopique SS30L (Biopac). Le schéma synoptique du dispositif d'acquisition est présenté à la **figure 16**.

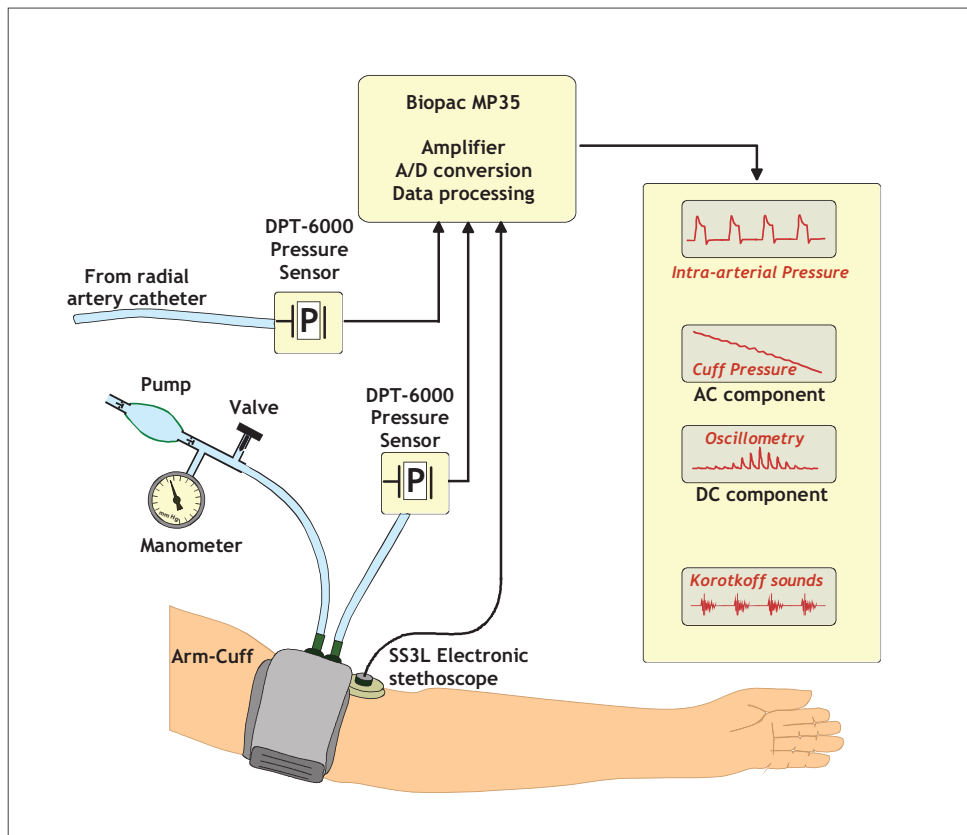


Figure 16. Le dispositif expérimental pour l'étude de validation de la technique SFATI.

Les signaux enregistrés par la plateforme d'acquisition MP35 (ECG, bruits de Korotkoff, pression du brassard, signal de trigger, et signal oscillométrique) étaient analysés à l'aide du logiciel Biopac *Acqknowledge* V4.2, pour la mesure du délai entre l'onde R de l'ECG et le pied du pic systolique oscillométrique (t_{RF}), ainsi qu'entre le pied et le sommet de ce pic (t_{FP}).

Etude ultrasonographique

Afin d'analyser les déformations et les modalités de l'écoulement sanguin de l'artère brachiale sous le brassard pneumatique en fonction de sa pression en regard de l'apparition et des caractéristiques des bruits de Korotkoff, sous avons utilisé un système écho-Doppler Alpha 10 Prosound (Aloka, Tokyo, Japon)dont les images échographiques et signaux Doppler étaient synchronisés avec l'enregistrement du signal oscillométrique, de l'électrocardiogramme, et des bruits de Korotkoff sur la plateforme d'acquisition Biopac MP35 décrite ci-dessus. Les images échographiques étaient pour cela numérisées à partir de la sortie de signal PAL Y/C de l'échographe, à l'aide d'une carte d'acquisition vidéo Pico (Euresys, Liège, Belgique). Une sortie en DB9 de la carte d'acquisition vidéo délivrait un signal logique lors du déclenchement de l'acquisition vidéo, permettant d'activer (fonction « trigger » sur le front ascendant) l'enregistrement sur la plateforme MP35. La numérisation du signal vidéo était effectuée à la fréquence maximale de 25 images / seconde avec une résolution de 720 x 576 pixels, produisant une suite d'images au format *.jpg*.

Les 4 canaux d'acquisition de la plateforme MP35 étaient ainsi utilisés pour enregistrer, respectivement, la pression au sein du brassard pneumatique délivrée par le capteur Codan DPT-6000, les bruits de Korotkoff avec un microphone stéthoscopique Biopac SS30L, l'électrocardiogramme à partir d'électrodes périphériques (Biopac SS2L), et le signal de déclenchement généré par la carte PicoLo.

Le système écho-Doppler Alpha 10 Prosound était équipé d'une sonde linéaire à large bande multifréquence 5-13 MHz UST-5412. Nous avons aussi enregistré sur l'échographe l'ECG (à l'aide d'électrodes périphériques) et les bruits de Korotkoff (à l'aide d'un microphone de phonocardiographie MA-300 (Fukuda- Denshi, Tokyo, Japan) ayant une bande passante de 20-720 Hz. Les paramètres d'acquisition de l'échographe étaient ajustés pour assurer la plus haute cadence d'images, avec la profondeur d'exploration minimale pour permettre la visualisation complète de l'artère, avec une zone focale unique, et un réglage de persistance au minimum. Les images échographiques étaient enregistrées en mode harmonique avec la plus haute fréquence d'émission permettant l'obtention d'une image claire. L'acquisition du signal Doppler à émission pulsée était effectuée sur un volume de mesure couvrant la lumière artérielle en totalité (paroi comprise), avec un filtre passe-haut à la valeur minimale disponible (50Hz).

Dans le matériau du brassard pneumatique utilisé pour la mesure de pression artérielle brachiale, nous avons découpé une fenêtre acoustique à la largeur de la sonde écho-Doppler. Cette fenêtre était fermée par une lame de plastique souple permettant le passage des ultrasons et enduite sur ses deux faces de gel d'adaptation d'impédance acoustique. Le stéthoscope électronique SS30L et le microphone phono-cardiographique MA-300 étaient été placés côte à côte immédiatement en aval du brassard (i.e. approximativement à 10 cm du milieu de la sonde ultrasonore) et maintenus en place par un adhésif.

L'échographe disposait d'une fonction de poursuite d'échos (Aloka *e-tracking*) permettant d'enregistrer les variations du diamètre de l'artère brachiale au cours du cycle cardiaque en parallèle au signal ECG. Cette donnée était utilisée, avec les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique mesurées séparément, pour calculer automatiquement la vitesse locale de propagation de l'onde de pouls (PWV_β) à partir de l'équation de Moens-Korteweg avec normalisation par la pression artérielle :

$$PWV_\beta = \sqrt{\frac{\beta P_d}{2\rho}}$$

$$\text{Avec } \beta = \ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) / \left[\frac{D_s - D_d}{D_d}\right]$$

P_s = pression artérielle brachiale systolique, et P_d = pression artérielle brachiale diastolique

D_s = diamètre maximal de l'artère en systole, et D_d : diamètre minimal de l'artère en diastole

ρ = densité du sang (1050 Kg/m³)

Cette mesure a été effectuée chez 13 sujets à différentes valeurs de pression de gonflage du brassard de 0 jusqu'à la pression diastolique (le système ne pouvant suivre les mouvements de la paroi artérielle au-delà de cette valeur).

Les images échographiques en mode B de l'artère brachiale ont été traitées secondairement avec le logiciel *Pulsart*®, antérieurement développé dans le laboratoire^(120,121). La procédure comportait en premier la détermination d'une région d'intérêt couvrant un segment de l'artère

brachiale en coupe longitudinale, puis un filtrage et un seuillage adaptatif pour identifier et suivre sur les images consécutives le déplacement de la paroi artérielle et mesurer les variations du diamètre artériel. Les mesures étaient ensuite exportées sous la forme d'un fichier ASCII à valeurs séparées par tabulation pour calcul ultérieurs sous Matlab du temps s'écoulant entre l'ouverture et la fermeture de la lumière artérielle durant chaque cycle cardiaque.

Sur les images échographiques et Doppler, les mesures temporelles (délai entre onde R de l'ECG, signal Doppler, et bruits de Korotkoff, durée du signal Doppler et durée des bruits de Korotkoff) étaient effectuées à l'aide du logiciel *ImageJ* V1.49 (*National Institute of Health, USA*), après calibration pixels/unité de temps à l'aide de l'échelle affichée sur l'image (1 pixel = 2.36 ms, correspondant à la résolution temporelle de l'analyse spectrale « en temps réel » du signal Doppler).

Les images en mode B, puis le signal Doppler ont été enregistrés pour chaque sujet.

Résultats:

Dans l'échantillon de population étudié, la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique étaient respectivement égales à 118.8 ± 17.7 (moyenne \pm écart-type) et 65.4 ± 10.4 mm Hg.

La mesure des variations de diamètre de l'artère brachiale sous le brassard pneumatique durant son dégonflage a été fructueuse chez 14 des 21 sujets examinés. Pendant le dégonflage progressif du brassard, la lumière de l'artère brachiale sous le brassard s'ouvrait brièvement lorsque la pression dans le brassard devenait inférieure à la pression artérielle systolique, et son temps d'ouverture augmentait progressivement jusqu'à ce qu'elle reste ouverte mais pulsatile durant tout le cycle cardiaque lorsque la pression du brassard devenait inférieure à la pression artérielle diastolique. La durée minimale d'ouverture mesurable augmentait ainsi de 346 ± 108 ms à une valeur maximale de 997 ± 171 ($p < 0.0001$) lorsque la pression du brassard évoluait de la valeur de la pression artérielle systolique à la pression artérielle diastolique.

Le signal Doppler sous le brassard montrait, chez les 18 sujets examinés, apparaissant et disparaissant avec les bruits de Korotkoff, un signal de basse fréquence et haute énergie, débutant quelques millisecondes avant le flux sanguin. La durée médiane de ce signal Doppler était de 42,7 ms tandis que celle des bruits de Korotkoff était de 41.1 ms ($p = 0,54$). Le délai entre l'onde R de l'ECG et les bruits de Korotkoff enregistrés 10 cm en aval du point de mesure écho-Doppler diminuait de $2,20 \pm 1,54$ ms par mm Hg de décrétement de la pression du brassard.

La vitesse de propagation de l'onde artérielle le long de l'artère brachiale sous le brassard était de $10 \pm 4,48$ m.s⁻¹ lorsque la pression dans le brassard était nulle, et diminuait de 0,62% par mm Hg d'incrément de pression du brassard durant le gonflage par paliers.

Conclusions:

Les bruits de Korotkoff sont associés à un signal Doppler de basse fréquence et forte énergie de même durée, caractéristique de vibrations pariétales artérielles et de turbulence du flux sanguin. La vitesse de propagation de l'onde artérielle diminue de façon marquée lorsque la pression transmurale diminue sous l'effet de la pression régnant dans le brassard pneumatique. La prise en compte de ces phénomènes devrait permettre d'améliorer la mesure de la pression artérielle systolique, qui reste problématique pour la technique oscillométrique.

Les résultats détaillés et la discussion de ce travail sont présentés en Annexe 2.

2 – La Technique SFATI pour la mesure de pression systolique

L'observation de la modulation systolique sur les enregistrements oscillométriques effectués lors de l'étude précédente nous ayant montré l'existence de modifications constantes, bien que d'amplitude et de forme variables, au passage de la pression systolique. Nous avons été, en particulier, intéressés par l'effet du brassard pneumatique dont le gonflement réduit la pression transmurale de l'artère brachiale et provoque un ralentissement de la vitesse de propagation de l'onde de pouls, tandis que la réapparition de l'écoulement sanguin lorsque la pression du brassard devient inférieure à la pression artérielle systolique s'accompagne d'une accélération du flux (donc d'une chute locale de pression) et d'une perturbation voire d'une turbulence, suggérant que la vitesse de l'onde et la vitesse du flux puissent se rapprocher, voire se croiser, créant une source supplémentaire d'instabilité. Nous avons donc émis l'hypothèse que ces phénomènes locaux pourraient avoir une traduction non pas seulement sur l'enveloppe du signal oscillométrique mais sur sa modulation même, en altérant la forme du pic systolique enregistré, dans le brassard pneumatique, à l'arrivée puis au passage de l'onde de pouls. La forme du pic systolique est en effet déterminée par l'éjection systolique ventriculaire gauche, mais aussi par le délai d'arrivée et l'amplitude des ondes réfléchies. Selon les sujets, ces ondes réfléchies marquent une incisure plus ou moins précoce (**fig. 4**), pouvant se trouver sur le versant descendant ou ascendant du pic systolique, en fonction de la situation du point de mesure sur l'arbre artériel et de la vitesse de propagation de l'onde de pouls (vitesse dépendant elle-même du module d'élasticité de l'artère, donc de la pression artérielle et de la structure histologique de la paroi).

Nous avons en effet observé, lors de notre première étude, que la forme du pic systolique du signal oscillométrique présentait des changements remarquables lors du dégonflage progressif du brassard pneumatique pendant la mesure non-vulnérante conventionnelle de la pression artérielle brachiale. En particulier, nous avons constaté que le temps d'ascension, du pied à l'apex du pic systolique, présentait un maximum correspondant à l'apparition du premier bruit de Korotkoff. En outre, chez certains sujets, notamment les personnes âgées et/ou présentant des facteurs de risque ou des pathologies cardiovasculaires, nous avons observé une deuxième augmentation de ce temps lorsque la pression du brassard était proche de la pression artérielle moyenne. Nous avons donc élaboré un algorithme de mesure automatique de ce temps et de son évolution pendant le dégonflage du brassard pneumatique (algorithme « **SFATI** » : *systolic peak foot-to-apex time interval*) et procédé à une étude clinique prospective observationnelle pour sa validation.

Sur cette base, nous avons élaboré un protocole d'étude clinique que nous avons soumis au Comité d'Ethique (**Internal Review Board**) du Centre Hospitalo-Universitaire de Nîmes, lequel, dans sa séance du 5 mai 2015, a formulé un avis favorable. Notre objectif était de réaliser une étude clinique de validation de notre approche dans l'esprit de la norme internationale ISO 81060-2 :2013 s'appliquant aux dispositifs de mesure automatique non-invasive de la pression artérielle, pour la détermination de la pression artérielle systolique. L'objectif secondaire était d'évaluer les possibilités de cette approche pour l'évaluation de la rigidité de la paroi artérielle.

Matériels et Méthodes

Population étudiée

Nous avons inclus 145 sujets sains et patients porteurs de pathologies ou facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs, diabète, insuffisance rénale), répartis en quatre tranches d'âge : 18-30, 30-50, 50-70 et plus

de 70 ans. Les patients ont été inclus principalement dans le service d'Exploration et Médecine vasculaire, dans le service des Maladies Métaboliques et Endocriniennes, et dans le service de Néphrologie – Hémodialyse du Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. Parmi ces sujets, 66 étaient indemnes tandis que 79 étaient porteurs de facteurs de risque et/ ou de pathologies cardiovasculaires (31 étaient fumeurs, 49 présentaient une hypertension artérielle, 39 étaient diabétiques, 12 étaient insuffisants rénaux chroniques, 7 souffraient d'artériopathie chronique des membres inférieurs, et 1 de coronaropathie).

Sur cet échantillon de population, nous avons comparé la valeur de la pression artérielle systolique obtenue à l'aide de notre technique à la valeur fournie par la méthode auscultatoire et par un moniteur oscillométrique de pression artérielle validé (Dinamap ProCare 300, GE Healthcare, Chicago, IL). Nous avons, sur le même échantillon de population, recherché les corrélations entre les variables mesurées par notre technique et la vitesse de l'onde de pouls mesurée, sur l'aorte et les axes artériels des membres supérieurs, avec le système Complior® (Alam Medical, Vincennes, F). Les mesures étaient effectuées sur le membre supérieur droit et le membre supérieur gauche, sauf impossibilité (pansements ou perfusions, fistule artérioveineuse d'hémodialyse...).

En outre, chez 35 sujets hospitalisés en réanimation et chez lesquels la pression artérielle était directement mesurée et monitorée par un cathéter radial, nous avons effectué l'enregistrement simultané, sur le membre supérieur opposé, du signal oscillométrique et des bruits de Korotkoff.

Nous avons comparé les techniques par le coefficient de concordance de corrélation de Lin (CCC).

Acquisition des signaux

Pour l'étude clinique sur les 145 sujets et patients, nous avons utilisé 3 canaux d'acquisition - numérisation du système MP35 décrit plus haut pour enregistrer la pression du brassard pneumatique, le signal oscillométrique, et les bruits de Korotkoff (**fig. 17**). Le signal oscillométrique représentait la composante dynamique de la pression du brassard avec une amplitude de l'ordre de 3 mm Hg crête-à-crête aux oscillations maximales. Pour extraire ces pulsations de la pression du brassard qui peut atteindre 250 mm Hg, nous avons utilisé en parallèle deux canaux d'acquisition en connectant le signal délivré par le capteur de pression au premier canal couplé en mode alternatif (AC, avec un filtre passe-haut analogique de 0.5 Hz) et amplifié la composante dynamique sans saturer les amplificateurs tout en exploitant au maximum les 24 bits. Un filtre numérique passe-bas de 30 Hz était ensuite appliqué à ce canal pour extraire le signal oscillométrique. Le deuxième canal était couplé en mode continu (DC) pour l'acquisition de la pression du brassard, sans filtrage. Pour les bruits de Korotkoff, le signal issu du microphone était couplé en AC avec un filtre passe-haut de 0,5 Hz suivi d'un filtre passe-bas de 500 Hz.

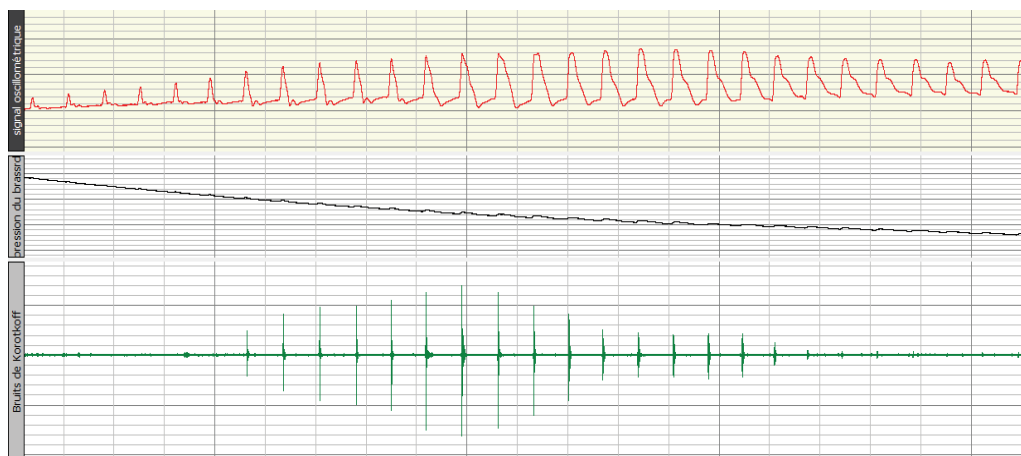


Figure 17 : Présentation des 3 signaux numérisés sur l'interface BSL 3.7 pour l'étude clinique de validation, avec, de haut en bas, le signal oscillométrique (en rouge), la pression du brassard pneumatique (en noir), et les bruits de Korotkoff (en vert).

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls était effectuée à l'aide d'un système *Complior* (Alam Médical, Vincennes, F), permettant la mesure de vitesse de l'onde de pouls (VOP) sur l'aorte et les axes artériels des membres supérieurs, ainsi que la détermination de la pression centrale. Ce système est composé d'un boîtier d'acquisition, de quatre capteurs de pression (carotidienne, radiale, fémorale, distale) et d'un logiciel d'acquisition et de traitement. Le principe de mesure de la VOP consiste à déterminer le temps de transit de l'onde sur un segment artériel entre deux capteurs, et de le rapporter à la distance séparant ces deux capteurs. La détermination de la pression centrale est basée sur la reconstruction de l'onde de pression centrale à partir de l'onde de pression périphérique (par une fonction de transfert inverse) et des valeurs de pression brachiale systolique et diastolique mesurées par ailleurs.

Pour chaque sujet nous avons effectué tout d'abord un enregistrement, à l'aide du système MP35, du signal oscillométrique, de la pression du brassard pneumatique, et des bruits de Korotkoff, puis réalisé la mesure pression systolique, diastolique, et moyenne par le moniteur *Dinamap*® sur le même bras. La séquence était ensuite répétée sur l'autre bras, avec un délai inférieur à 2 min entre l'enregistrement MP35 et la mesure avec le *Dinamap*. Nous procédions ensuite à la mesure de VOP avec le système *Complior*, sur l'aorte (un capteur sur la carotide commune droite – un capteur sur l'artère fémorale commune) et aux membres supérieurs droit et gauche (un capteur sur la carotide commune – un capteur sur l'artère radiale).

Chez certains patients, la mesure bilatérale n'a pas été possible en raison de l'indisponibilité d'un membre supérieur (perfusion, pansements, fistule artérioveineuse d'hémodialyse...).

Pour les mesures effectuées dans les services de réanimation, nous avons utilisé le quatrième canal d'enregistrement du MP35 pour l'acquisition de la pression intra-artérielle radiale (**fig. 18**). Les capteurs de pression utilisés en réanimation étaient en effet identiques à celui que nous utilisons sur notre plateforme (Codan DPT-6000). Ce quatrième canal était configuré selon les paramètres préétablis pour la mesure de la pression intra-artérielle sur l'interface BSL (un couplage DC avec un filtre passe-bas de 66,5 Hz).

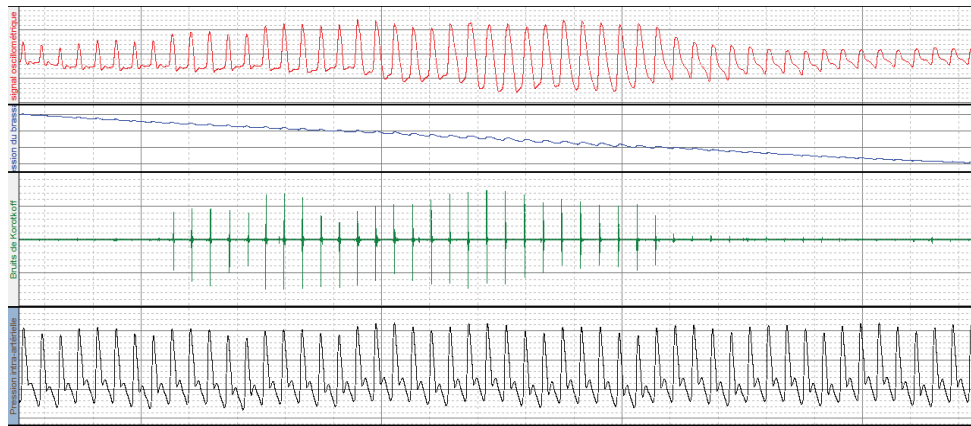


Figure 18. Présentation des signaux numérisés pour les mesures en réanimation : De haut en bas, le signal oscillométrique (en rouge), la pression du brassard pneumatique (en bleu), les bruits de Korotkoff (en vert), et la pression intra-artérielle (en noir)

Pour effectuer l'enregistrement, nous déconnectons le capteur intra-artériel du moniteur de surveillance pour le connecter transitoirement sur le système MP35. Nous effectuons alors une calibration à l'aide du manomètre préalablement vérifié avec le système ProSim8, aux pressions de 0 (air ambiant) et 100 mm Hg. Nous procédons ensuite à l'acquisition simultanée de la pression intra-artérielle et, sur l'autre bras, du signal oscillométrique et des bruits de Korotkoff.

Traitement des données :

La détermination des pressions systolique et diastolique fondée sur la technique auscultatoire était réalisée sur les enregistrements ainsi obtenus à l'aide du logiciel Biopac Acqknowledge V4.2, en mesurant la pression systolique au premier bruit de Korotkoff (phase I), et la pression diastolique au dernier bruit (phase V). Les bruits de Korotkoff ont été identifiés automatiquement avec un seuillage à 5 % de l'amplitude maximale.

Pour la comparaison de la mesure selon notre technique à la mesure directe intra-artérielle, nous avons mesuré la pression systolique intra-artérielle sur le cycle cardiaque correspondant au premier bruit de Korotkoff.

Pour l'application de notre technique d'analyse temporelle, le traitement du signal oscillométrique (**fig. 19**) a été réalisé sur Matlab V7.1 (Mathworks, Natick, MA), avec notre algorithme SFATI (*systolic peak foot-to-apex time interval*). Le principe consistait à analyser le pic systolique du signal oscillométrique et mesurer le temps s'écoulant entre son pied et son sommet ou apex t_{F-A} (**foot to apex**). Nous calculions tout d'abord la dérivée seconde par rapport au temps du signal oscillométrique, puis en déterminions les pics en appliquant un seuillage adaptatif pour éliminer les pics non significatifs (Figure 4). Sur les pics significatifs (**fig. 20**), en deux boucles, nous identifions les cycles cardiaques par un calcul de la fréquence cardiaque moyenne, en localisant le pied des pics négatifs et le sommet des pics positifs, permettant le calcul du t_{F-A} sur chacun des cycles cardiaques enregistrés pendant le dégonflage du brassard pneumatique. Sur les valeurs successives de t_{F-A} , nous recherchions ensuite, à l'aide d'un seuillage adaptatif, le premier pic, concomitant du premier bruit de Korotkoff, puis un éventuel second pic caractérisé par une augmentation au-dessus d'un seuil, du délai t_{F-A} (**fig. 21**). Chez les sujets âgés et/ou présentant des facteurs de risque ou pathologies cardiovasculaires, ce second pic était apparent, se présentant comme une augmentation brusque et transitoire de t_{F-A} (**fig. 22**). Chez les sujets jeunes, sans facteur de risque ou pathologie cardiovasculaire, un seul pic était généralement décelable, coïncidant avec le premier bruit de Korotkoff (**fig. 23**).

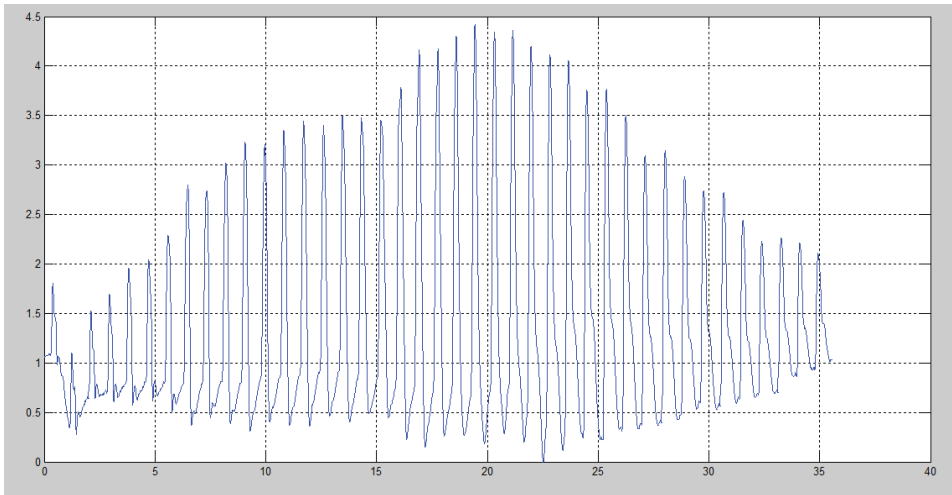


Figure 19 : Le signal oscillométrique brut.

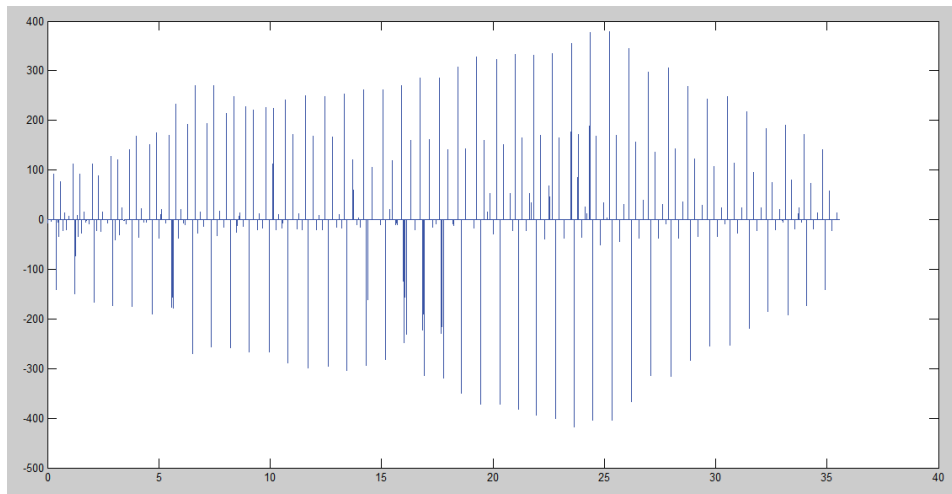


Figure 20. Les pics significatifs identifiés sur la dérivée seconde du signal oscillométrique.

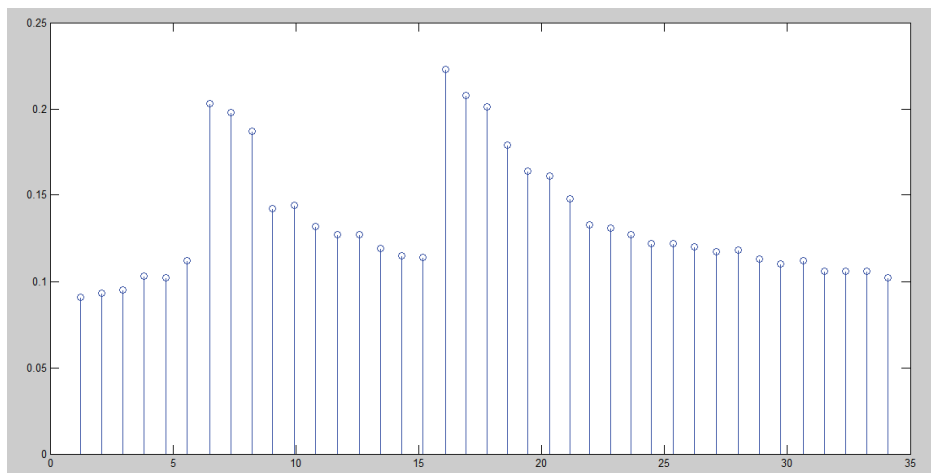


Figure 21. Évolution de la valeur du délai t_{F-A} durant le dégonflage du brassard pneumatique.

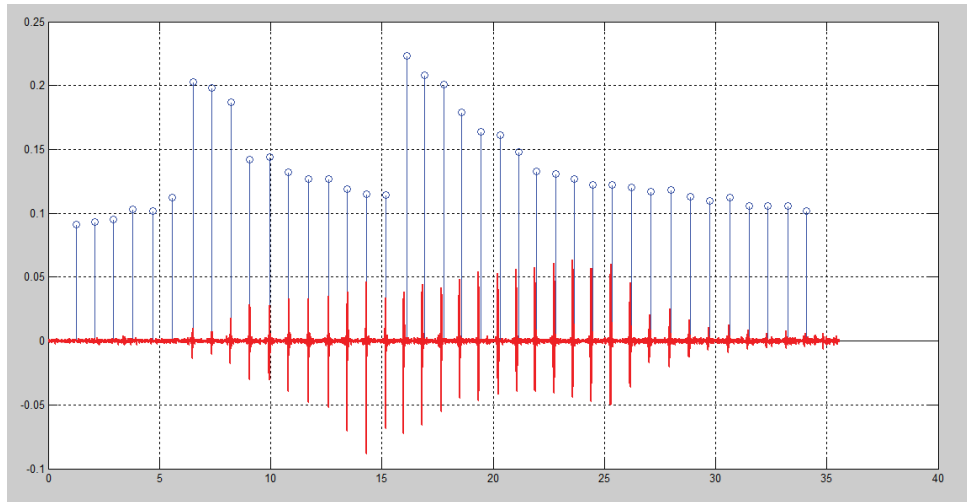


Figure 22. Le vecteur t_{F-A} projeté sur les bruits de Korotkoff : la première augmentation de ce délai coïncide exactement avec le premier bruit de Korotkoff chez ce sujet âgé.

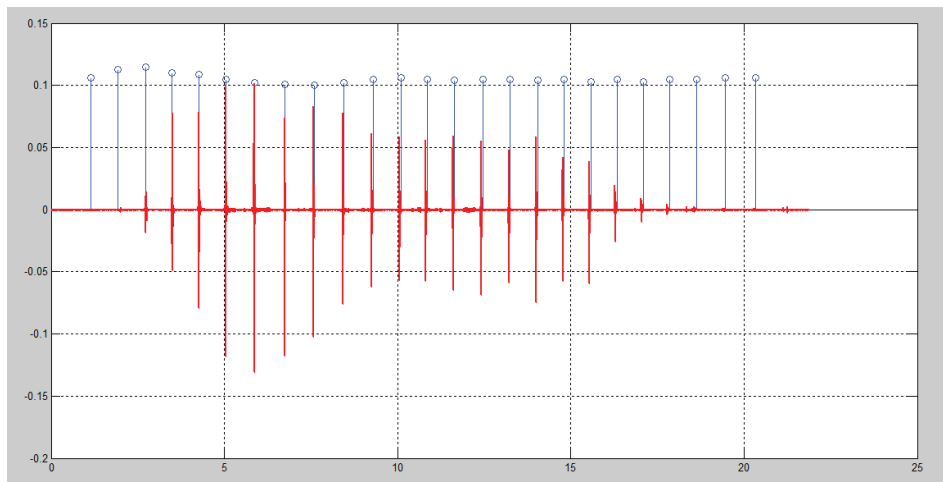


Figure 23. Projection du délai t_{F-A} sur les bruits de Korotkoff sur un sujet jeune sain : l'augmentation de ce délai correspond au premier bruit de Korotkoff, mais est moins marqué et moins brusque que chez le sujet âgé.

Résultats

La comparaison de l'algorithme SFATI pour la mesure de la pression artérielle systolique avec les bruits de Korotkoff a montré une concordance presque parfaite (CCC 0,99 des deux côtés), tandis qu'elle était médiocre (CCC 0,88 et 0,92 respectivement à gauche et à droite) entre l'oscillométrie et les bruits de Korotkoff. En comparaison à la mesure intra-artérielle directe, le CCC était égal à 0,72 pour l'algorithme SFATI, et 0,66 pour l'oscillométrie. Il était de 0,92 entre l'algorithme SPAD et les bruits de Korotkoff. L'étude de reproductibilité chez 40 sujets (20 sujets sains, 20 sujets pathologiques) a montré un CCC de 0,95 pour l'algorithme SFATI et 0,94 pour les bruits de Korotkoff.

La présence d'une seconde augmentation du temps d'ascension du pic systolique était significativement associée à l'âge, à une augmentation de la vitesse de propagation de l'onde artérielle sur l'aorte (mais non sur les axes artériels des membres supérieurs), et à la présence de facteurs de risque ou de pathologies cardiovasculaires.

Discussion et conclusions

La technique SFATI permet une mesure directe de la pression artérielle systolique à partir du signal oscillométrique. Cette technique d'analyse du signal dans le domaine temporel peut être aisément mise en place sur les appareils d'oscillométrie en complément de leurs algorithmes actuels déterminant la pression moyenne. Elle est ainsi susceptible d'améliorer considérablement les performances cliniques de ces appareils tout en facilitant leur standardisation. Cette technique innovante s'avère en outre capable de fournir, lors d'une simple mesure automatique de la pression artérielle, et sans nécessité de capteur ou dispositif complémentaire, un indice de la rigidité artérielle pariétale, donc du risque cardiovasculaire.

Dès lors que les appareils d'oscillométrie font usage d'algorithmes très divers, souvent imbriqués et non révélés par leur constructeur, une tentative de protection industrielle de notre technique serait illusoire car l'intégration de notre procédé aux algorithmes exploités par les constructeurs serait invérifiable. Nous optons donc pour offrir cette innovation dans le domaine public et attendons avec intérêt la reproduction indépendante de nos résultats par d'autres équipes, ainsi que l'exploration, par des études épidémiologiques, de son intérêt pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

*Les résultats détaillés et la discussion de cette étude figure en **Annexe 3**.*

Conclusion générale

La mesure de la pression artérielle est l'une des étapes essentielles de l'évaluation clinique, et représente l'un des gestes médicaux et paramédicaux les plus courants. La méthode clinique de référence est l'auscultation des bruits de Korotkoff, mais sa pratique régresse rapidement au profit de l'usage d'appareils oscillométriques automatiques. La revue de la littérature nous a montré que les techniques oscillométriques, très diverses, donnent des résultats variables, mal reproductibles, reposant sur des algorithmes généralement non dévoilés, donc sans possibilité de standardisation. La procédure de validation de ces appareils, telle que déterminée par les normes internationales, repose sur la comparaison avec la méthode auscultatoire. Cependant, la revue de la littérature nous a aussi montré que les mécanismes de genèse des bruits de Korotkoff sont encore imparfaitement élucidés.

Nous avons donc procédé à une première étude clinique, sur 23 sujets volontaires, observant, à l'aide d'un système écho-Doppler, les mouvements de la paroi artérielle et les caractéristiques de flux sanguin dans l'artère brachiale, parallèlement à l'enregistrement des bruits de Korotkoff. Nous avons ainsi pu montrer que la lumière artérielle s'ouvre de façon transitoire lorsque la pression du brassard pneumatique devient inférieure à la pression artérielle systolique, et que son temps d'ouverture augmente tandis que la pression du brassard diminue, jusqu'à représenter la totalité du cycle cardiaque lorsqu'elle devient inférieure à la pression diastolique. Nous avons observé un signal Doppler de basse fréquence et haute intensité, précédant de quelques millisecondes le flux sanguin, et se prolongeant, à plus basse fréquence, durant celui-ci, suggérant un mouvement brusque de la paroi artérielle à l'arrivée de l'onde artérielle, suivi de vibrations consécutives à la turbulence du flux. Nous avons aussi pu montrer la diminution très forte de la vitesse locale de propagation de l'onde artérielle sous le brassard pneumatique lorsque son gonflage réduit la pression transmurale de l'artère brachiale.

Dans une seconde étude clinique, nous avons mis en application ces observations en élaborant un algorithme décrivant, dans le domaine temporel, les changements se produisant sur la morphologie du pic systolique du signal oscillométrique lors du dégonflage du brassard pneumatique, en particulier au franchissement de la pression artérielle systolique. Nous avons notamment mesuré l'évolution du temps d'ascension du pic systolique et proposé la technique « *SFATI* » : *systolic peak foot-to-apex time interval*) pour déterminer directement la pression artérielle systolique à partir de la première augmentation de ce temps lors du dégonflage du brassard. Nous avons procédé à la validation de cette technique chez 145 sujets et patients en comparaison à la technique auscultatoire, et chez 35 patients en comparaison à l'enregistrement intra-artériel direct. Nous avons en outre observé que ce temps d'ascension présentait, chez les sujets âgés et/ou porteurs de facteurs de risques et/ou de pathologies cardiovasculaires, une seconde augmentation. La technique SFATI paraît donc à même d'améliorer considérablement la mesure oscillométrique de la pression artérielle systolique et de fournir, lors d'une mesure oscillométrique simple, sans capteur ni dispositif supplémentaire, un indice d'augmentation de la rigidité pariétale artérielle.

Annexe 1 : Article A

Expert. Rev. Med. Devices 2016;13(2):179-189. doi: 10.1586/17434440.2016.1128821.

From Korotkoff and Marey to automatic non-invasive oscillometric blood pressure measurement: does easiness comes with reliability?

A Benmira^{1,2}, A Perez-Martin¹, I Schuster¹, I Aichoun¹, S Coudray¹, F Bereksi-Reguig², M Dauzat¹

¹ – Vascular Medicine and Laboratory, Nimes University Hospital, Montpellier University, Nimes, France

² – Biomedical Engineering Laboratory, Faculty of Technology, Aboubekr Belkaid University, Tlemcen, Algeria

Correspondance to:

Michel Dauzat, MD, PhD, Vascular Medicine and Laboratory, Nimes University Hospital, Place du Professeur Robert-Debre, 30029 Nimes, France

Tel. +33 (0)4 66 28 33 13

Fax: +33 (0)4 66 02 81 38

Email: michel.dauzat@univ-montp1.fr

Summary

The auscultatory technique remains the reference for the validation of non-invasive blood pressure measurement (NIBP) devices, although the exact origin of the Korotkoff sounds is still debated and comparison with intra-arterial measurement shows limits and pitfalls. Automatic oscillometric devices are now widely used by nurses, physicians, and patients. However, many available devices have not been duly validated. Moreover, they calculate systolic and diastolic blood pressures using undisclosed algorithms. Therefore, these devices are not interchangeable, and their reliability may be questionable in some clinical situations. Nevertheless, oscillometry is increasingly used, beside NIBP, for the assessment of central blood pressure and systemic arterial wall stiffness. Awareness of its limits and causes of error is all the more necessary.

Keywords

Blood Pressure, Measurement, Non-invasive, Auscultatory technique, Oscillometry

Expert commentary

The auscultatory technique of non-invasive blood pressure measurement, based upon the detection of Korotkoff sounds, remains the clinical reference, but automatic devices are rapidly supplanting sphygmomanometers and stethoscopes in the daily practice of physicians and nurses. Yet, the exact origin and mechanisms of Korotkoff sounds are not fully understood, and there are some differences between blood pressure values provided by the auscultatory technique and by direct intra-arterial measurement. Oscillometry is now widely used for non-invasive blood pressure measurement and ambulatory monitoring, although its validation procedure (when applied) refers to the auscultatory technique, and the calculation of systolic and diastolic pressure is performed with undisclosed, proprietary algorithms. Therefore, physicians and nurses should use only duly validated devices and be aware that they are not interchangeable.

Five-year view:

Fully automatic devices will be widely used by patients for non-invasive self-measurement and monitoring of blood pressure, and their data will be directly processed by smartphone applications and sent for telemedicine management. Accuracy will therefore be a major issue, and further research is urgently needed to investigate the underlying mechanisms and allow for rationale standardization. Simulators would be a convenient alternative to clinical investigation for their calibration and validation.

Key issues

- Auscultation remain the reference for non-invasive blood pressure measurement but the exact origin of Korotkoff sounds is still debated.
- The auscultatory technique is rapidly superseded in the daily practice by the use of automatic oscillometric devices.
- These devices are still validated by comparison with auscultatory measurement
- They do not directly measure systolic and diastolic blood pressures but calculate them using undisclosed algorithms.
- Therefore, they are not interchangeable, and the same device should be used in a given patient for follow-up.
- They may give inconsistent results, especially in patients with very high or very low blood pressure, arrhythmia, and/or increased arterial wall stiffness.
- Direct intra-arterial measurement remains preferable for resuscitation and intensive care.
- Oscillometry will probably also be widely used, in the near future, for the assessment of central arterial blood pressure and arterial wall stiffness.

Introduction

Non-invasive arterial blood pressure (NIBP) measurement is essential for the assessment of cardiovascular function and risk, and is a major part of the clinical examination, but its accuracy is a serious issue since physicians, nurses, and even patients are more and more relying on automatic oscillometric devices and forsaking the auscultatory technique. Considering that the required expertise and skill for the proper use of the auscultatory technique, if ever fully acquired, are rapidly disappearing among students and practitioners, and that its strict criteria, limits and pitfalls (such as the co-called auscultatory gap) are often ignored, the use of validated electronic oscillometric upper-arm devices is now mentioned and preferred in official recommendations^(2,3,4). The reasons are not only that mercury manometers are now banned while aneroid devices often offer poor and unstable performances⁽⁵⁾ (more reliable electronic replacement devices are available), but also that automated oscillometric devices provide more reproducible results, require less maintenance and recalibration while reducing the “white-coat effect” with less influence of variations in technique or observer bias^(6,7). Moreover, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is now recognized as the most reliable method for the diagnosis and follow-up of systemic arterial hypertension, and most if not all ABPM devices use oscillometry. Yet, the validation procedures of oscillometric devices involve comparison with the auscultatory technique, and their reliability has been questioned^(8,122). Therefore, it is mandatory to understand the principles of the auscultatory and the oscillometry techniques in order to understand their differences. As many commercially available devices escape or violate systematic validation⁽¹⁰⁾, and providers often fail to deliver relevant information in this regard⁽¹¹⁾, users must know their respective limits and pitfalls, and be aware of their non-interchangeability.

The auscultatory technique and the mystery of Korotkoff sounds

As shown by Nicolai Korotkoff in 1905, the brachial artery immediately downstream from a pneumatic arm-cuff produces systolic sounds that can be heard when the cuff pressure becomes lower than the systolic arterial pressure (SBP) and disappear when it becomes lower than the diastolic arterial pressure (DBP) ⁽¹⁾ (**fig. 24**). The mechanisms producing the so-called Korotkoff sounds have long been debated.

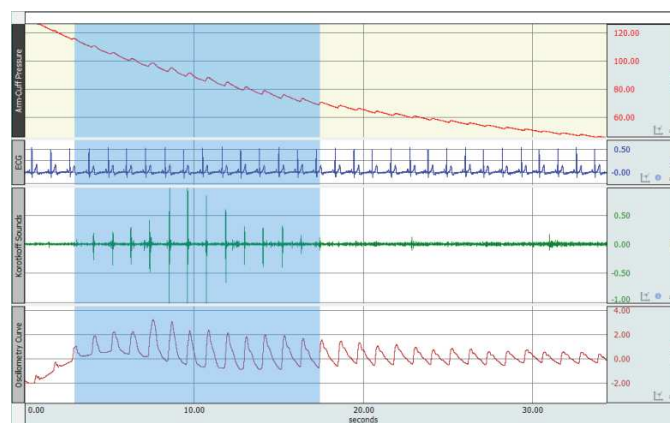


Figure 24. Simultaneous recording of arm-cuff pressure during cuff deflation (upper red tracing), electrocardiogram (blue tracing), Korotkoff sounds (green tracing), and oscillometric curve, i.e. pressure oscillations (lower red tracing). The blue area delimits the time period during which Korotkoff sounds are recorded, i.e. the systolic and diastolic blood pressure. Note that oscillations are present both above and below these limits.

Erlanger, in 1940, first thought that they are caused by the moving blood column opening the compressed artery and striking the stationary column downstream⁽¹⁷⁾, then suggested that the pulse wave travelling along the compressed artery produces “breakers” related to instability at the wave-front^(18,17,17). Rodbard and Robbins suggested that this instability throws the arterial wall into flutter when the artery is partially constricted since the increase in flow velocity resulting from this constriction produces in turn a local blood pressure decrease (a Venturi effect) ⁽¹²⁾. Meisner and Rushmer demonstrated that vibrations could occur and spread along distensible tubes when high flow velocities create eddies reaching the wall ⁽²²⁾. From cineangiographic images and 3D polyester resin casts of dog forearm arteries under a pneumatic cuff at various pressures, McCutcheon and

Rushmer (in 1967) deduced that, contrary to rubber tubes that collapse into a bimodal form without major change in circumference, arteries show tapering under the cuff pressure with considerable decrease in circumference⁽²⁴⁾. They also recorded the Doppler ultrasound signal together with the Korotkoff sounds of the brachial artery in human volunteers during cuff deflation. They observed that the Doppler signal amplitude from the transducer placed under the cuff show a sharp spike coincident with Korotkoff sounds, both terminating long before peak flow velocity was reached. They deduced that this spike, as the initial, tapping part of the Korotkoff sounds, are probably due to sudden wall movements produced by the impact of the advancing pulse wave, while the following audible murmur is likely due to turbulent jet distal to the compressed arterial segment⁽²⁴⁾. Analyzing wideband external pulse recordings during cuff deflation, Blank et al. ⁽³⁴⁾ corroborated these conclusions⁽²⁴⁾.

By simultaneous recording Korotkoff sounds and intra-arterial pressure, Tavel et al⁽³⁸⁾ provided a detailed description of events occurring during cuff deflation. They suggested that, when the cuff pressure falls just beneath SBP, the pulse wave only partially opens the compressed artery and fails reaching its distal part, thus creating a transitory, cone-shaped, luminal segment, explaining a small, initial rise in pressure around the artery. As soon as the maximum pulse wave pressure succeeds in opening the whole length of the artery, the gradient between the relatively high blood pressure upstream and low pressure downstream allows blood to flow, resulting in a sharp pressure drop⁽³⁸⁾. They observed that Korotkoff sounds coincide with these rapid and abrupt changes of pressure beneath and beyond the cuff and are probably due to vibrations of the arterial wall⁽³⁸⁾. These observations are keys to the understanding of the differences between the auscultatory and the oscillometric techniques for NIBP measurement.

Rabbany et al showed that forearm vasodilation (elicited by heating or reactive hyperemia) or vasoconstriction (elicited by cooling) respectively increase or decrease the amplitude of Korotkoff sounds. Cooling induce an apparent increase in blood pressure on the tested arm without significant blood pressure change in the contralateral arm. Reactive hyperemia shift the Korotkoff sound intensity vs. cuff pressure curve toward lower cuff pressures, with an apparent decrease in ipsilateral SBP and DBP ⁽⁴⁵⁾.

B-mode ultrasound images recorded 3 cm distal from the cuff during deflation allowed Sykes et al. to demonstrate that the first, tapping, Korotkoff sound coincide with large amplitude movements of the brachial artery wall under the cuff when it opens, allowing blood to flow downstream. They also showed that the following murmur manifests itself as marked spectral broadening of the Doppler signal with direct and reverse flow components⁽³⁵⁾. and concluded that it is the result of non-laminar flow⁽³⁵⁾.

Therefore, although there is no formal consensus regarding the exact origin of Korotkoff sounds, it seems clear that the first, tapping part of these sounds is related to wall motion, while the following murmur is related to transient flow disturbances. The auscultatory method remains the clinical reference for non-invasive blood pressure measurement, although its comparison with direct (*i.e.* invasive, intra-arterial) measurement showed that auscultation underestimates SBP and overestimates DBP ⁽¹²³⁾.

Korotkoff sounds are known to temporarily disappear during cuff deflation in some subjects, and this so-called *auscultatory gap* has been related to increased vascular stiffness⁽³²⁾, for instance in patients with systemic sclerosis, with a greater prevalence in women⁽³³⁾. This auscultatory gap has been found in more than 20% of untreated asymptomatic hypertensive subjects⁽¹²⁴⁾. Besides patient-related errors and measurement problems (movements, atrial fibrillation and extra-systoles), the auscultatory technique is prone to observer-related inaccuracies, especially due to inadequate deflation rate, hearing impairment, reading parallax error or subjective bias⁽¹²⁵⁾. Automatic NIBP measurement techniques share some of these limits, but are supposed to overcome most observer-related errors.

The oscillometric techniques and the black-box

As the auscultatory method has always been a challenge for students and proved unsuitable for self-measurement, cheap, widely available, and easy to use automatic devices are overwhelmingly adopted not only for ambulatory and home but also office blood pressure measurement. Although some automatic blood pressure measurement devices used Korotkoff sounds alone⁽¹²⁶⁾ or in combination with oscillometry⁽¹²⁷⁾, most if not all

automatic devices for NIBP measurement are nowadays based on oscillometry, which is also less demanding in maintenance and calibration than sphygmomanometers.

History and principle

As reported by Halls and O'Brien⁽¹²⁸⁾, Marey, developing Vierordt's technique, built in 1860 the first sphygmograph⁽⁵¹⁾, which applied a limited force on the radial artery in order to record its pulse (**fig. 25**). Marey later evolved oscillometry, but Pachon designed the first oscillometric device suitable for routine clinical use⁽⁵⁴⁾ (**fig. 26**). Automatic devices were later introduced and tested⁽⁵⁶⁾.

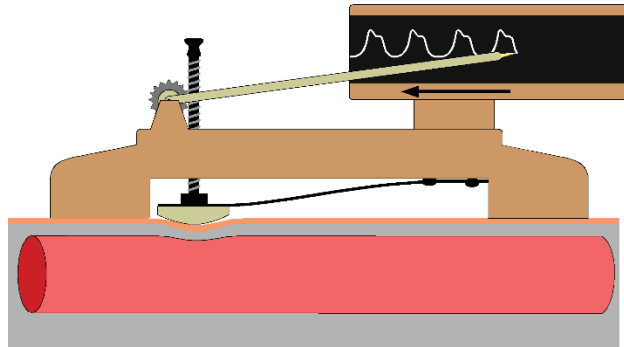


Figure 25. Principle of Marey's sphygmograph: a flexible steel spring maintains a small pressure on an ivory plate resting on the radial artery and transmitting its pulse to a light wooden recording arm.

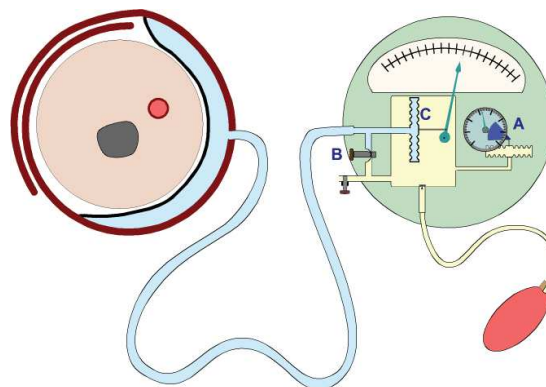


Figure26. Principle of Pachon's oscillometer: Arterial blood pressure is measured with an aneroid device A. For each level of the arm-cuff pressure, oscillations can be measured by pressing on B so that a second aneroid, C, can detect cuff-pressure fluctuations around this level.

When looking at the mercury column or the needle on the dial of an aneroid sphygmomanometer, one can see small oscillations appear when the arm-cuff pressure nears SBP, reach a maximum when it is between SBP and DBP, and decrease when it falls below DBP. The point of maximum oscillation amplitude is admitted to correspond to the mean blood pressure (MAP). Oscillometric techniques are based on the amplitude of these pressure oscillations produced by each pulse in a pneumatic arm-cuff (**fig. 27**). Oscillometric measurements are usually made during cuff deflation, but some devices proceed to measurements during inflation, although there are some significant differences⁽⁵⁰⁾. The changes in oscillation amplitude draw the oscillometric waveform whose envelope (OMWE) is used for the assessment of the systolic, mean, and diastolic blood pressure.

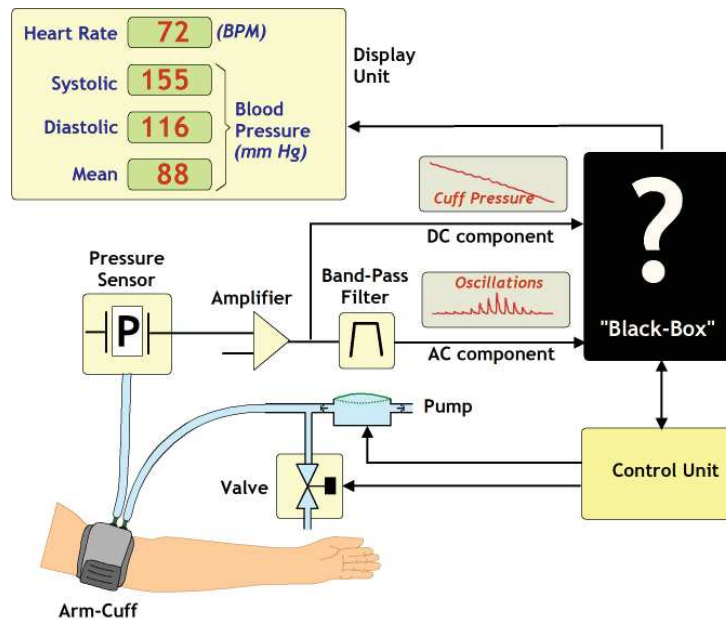


Figure 27. Principle of Blood Pressure Measurement by Oscillometry: An electronic pressure sensor (e.g. piezoelectric transducer) measures the arm-cuff pressure while the control unit activates a pump to inflate the cuff, then controls a valve to progressively release air. The pressure signal is amplified and used both to monitor the cuff pressure and, after filtering, to measure pressure oscillations. The mean arterial pressure is read at the level of maximum oscillation amplitude. The systolic and diastolic pressures are calculated by undisclosed, proprietary algorithms.

As for the auscultatory technique, sources of error include the ratio between the arm circumference and the width of the cuff^(60,61,62), but also heart rate and rhythm^(61,63,64), and hemodynamic instability⁽⁵⁸⁾. Respiratory movements may affect both the auscultatory and the oscillometric results⁽⁶⁵⁾. Discrepancies between oscillometric and auscultatory blood pressure measurements are common and affected by arm circumference and pulse pressure⁽⁶⁶⁾. Numerous techniques and algorithms have been proposed to overcome these limitations and sources of error.

Techniques

While MAP is usually identified as the cuff pressure at which the OMWE reaches its maximum, SBP and DBP were initially calculated at given percentages of the OMWE height. However, using a fixed characteristic ratio for the determination of SBP and DBP may lead to substantial inaccuracies^(129,130). Results may vary widely depending on the way the oscillometric signal is processed, filtered, and differentiated⁽⁴⁹⁾.

The OMWE maximal upslope and downslope (*i.e.* the maximum values of its derivative with respect to cuff pressure) have been demonstrated to correspond to SBP and DBP, respectively⁽⁶⁹⁾ (**fig. 28**). Nevertheless, both the height and the slope-based techniques remain prone to noise and movement artifacts. Therefore, a number of alternative techniques was proposed and have been reviewed in detail by Fourouzanfar et al.⁽⁷²⁾ (**fig. 29**).

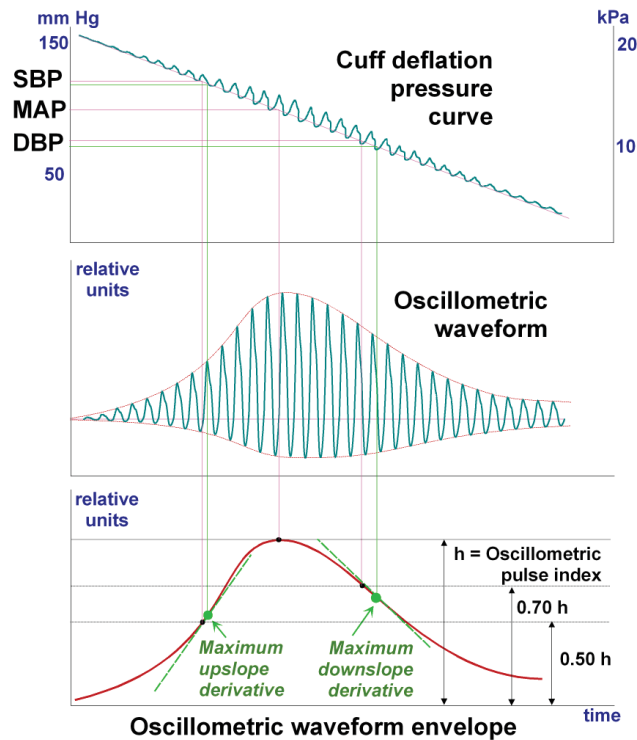


Figure 28. The conventional assessment of systolic (SBP), mean (MAP), and diastolic (DBP) arterial blood pressure from the oscillometric waveform envelope (OMWE) using fixed ratio of the oscillometric index (h) or the maximum upslope and downslope identified on the OMWE derivative against cuff pressure.

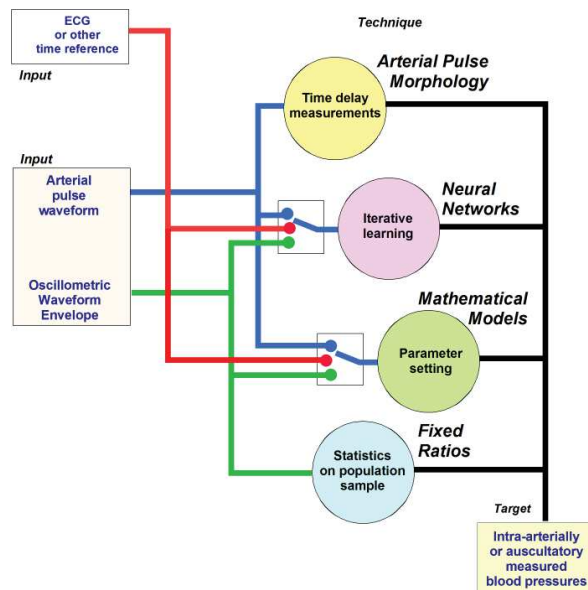


Figure 29. The main techniques of systolic, mean, and diastolic blood pressure extraction from the oscillometric waveform envelope and/or from the arterial pulse waveform (adapted from Forouzanfar et al., IEEE Rev Biomed Eng 2015).

Mathematical models^(76,77,77) have been built to design algorithms ensuring better determination of SBP, MAP, and DBP on the basis of an analysis of each part of the oscillometry setup, including the cuff deflation rate, the arterial blood pressure waveform with its main frequency components (related to heart rate and respiration), and the subsequent changes in the examined artery shape and cross-sectional area. Algorithms derived from such models are supposed to describe accurately the relationship between any OMWE or arterial pulse shape and the actual blood pressure, and they can be parametrized to provide reliable values in any situation. They are currently limited by their accuracy and complexity.

The changes in shape and delay of the arterial pulse during cuff deflation appear to provide relevant information. Arterial pulse morphology methods empirically exploit changes in pulse amplitude, duration, and modulation to identify SBP, MAP, and DBP^(79,73). Pulse transit-time (PTT) methods require measurements of the delay between the R wave on the ECG and the onset of the arterial pulse⁽⁸⁰⁾, which can be detected downstream from the cuff as soon as the cuff pressure becomes lower than SBP. The PTT decreases during cuff deflation then remains constant when the cuff pressure becomes lower than DBP⁽⁸¹⁾. Although PTT can be measured from various signals, oscillometry is a convenient and inexpensive technique that also allows evaluating arterial wall stiffness. Oscillometric devices incorporating ECG electrodes have been designed⁽⁸⁰⁾.

Neural network methods⁽⁸²⁾ make use of various algorithms to learn from experience on a large dataset of either raw OMWEs or some of their representative features as input, and actually determined (by intra-arterial or conventional measurement) blood pressure values as target. Their efficiency and accuracy require a large dataset covering every normal or pathological situation.

The sheer number of methods and the wide diversity of parameters reflect the challenges of accurate oscillometric NIBP measurement. Device manufacturers do not always disclose the details of their algorithms. Since there is, so far, no standardization regarding the algorithms used for SBP and DBP calculation, each device is a different “black-box” and validation is the only way to ensure reliability⁽⁷⁹⁾.

Validation

Differences between intra-arterial or auscultatory measured blood pressure may be clinically significant^(131,132,88,89), especially in patients with diabetes⁽⁹⁰⁾ and/or with increased arterial stiffness, overestimating SBP and DBP⁽⁹¹⁾. Differences between the auscultatory and the oscillometry technique seem to increase with arterial wall stiffening and, as such, to be predictive of cardiovascular risk⁽¹³³⁾. Although most oscillometric devices show good agreement with the reference in a large majority of patients and cases, agreement is remarkably poor in some cases, and seems to be related to the shape of the oscillometric waveform^(93,94). Oscillometric blood pressure measurement reliability is especially questionable in pregnant women^(95,96), in children^(97,98,99), and in patients with atrial fibrillation in whom DBP cannot be reliably measured⁽¹⁰⁰⁾.

Validation and calibration procedures of oscillometric devices are therefore crucial⁽¹⁰¹⁾. Validation procedures of NIBP devices have been published by the European Society of Hypertension⁽¹⁰²⁾ and by the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) and the American National Standards Institute (ANSI). The international standard *ISO 81060-2:2013* “specifies the requirements and methods for the clinical investigation of medical equipment used for the intermittent non-invasive automated estimation of the arterial blood pressure by utilizing a cuff”. In order to NIBP devices to be validated according to this protocol, they have to be tested by comparison with auscultatory sphygmomanometry in a minimum of 85 subjects (with a 0.3 to 0.7 sex ratio) with at least three valid BP determinations in each subject, resulting in a minimum of 255 valid paired measurements. Two observers must perform simultaneous blood pressure determinations using a double stethoscope, and the population must include subjects with different limb sizes (therefore making use of different cuff sizes). In the population sample, the mean difference between SBP and DBP values measured by the device under test and the reference sphygmomanometer must be under 5 mm Hg (with a standard deviation < 8 mm Hg) to limit inter- and intra-subject variability. To avoid bias (e.g. error increasing with blood pressure), the standard deviation of the averaged paired measurements per subject must remain within a determined range. Additional requirements are applicable for devices intended for use in children or in pregnant women, during exercise, or for ambulatory monitoring. It is worth mentioning that, when compared to intra-arterial measurement, the auscultatory method does not meet these requirements⁽⁷¹⁾.

A multitude of small, cheap, easy-to-use automatic NIBP measurement devices are now available⁽¹⁰⁴⁾ but, unfortunately, most of them have not been duly validated. Some manufacturers asserting validation do not provide sufficient information and data to substantiate their claims⁽¹¹⁾. Therefore, users should refer to reliable sources of information to know which devices actually meet the validation standards. Both Medaval (MEDical Device Assessment and VALidation, www.medaval.org, and the *dabl Educational Trust*, <http://www.dableducational.org/>, provide an up-to-date database of validated devices.

Simulators generating various oscillometric waveforms are used for the evaluation and calibration of automatic NIBP devices^(105,106), and they help understanding the limits and pitfalls of oscillometry⁽⁹³⁾. They usually include a pump generating pulsatile flow in compliant tubes, and may be completed with bone- and soft tissue-mimicking materials to simulate a patient's arm. They reproduce the various oscillometric waveforms obtained in a large series normal subjects and patients. It may be postulated that sufficiently sophisticated simulators would be efficient substitutes for device validation and calibration.

Trends and developments

Oscillometry by itself or in combination with another technique (pneumatic or fluid-filled cuff, plethysmography, applanation tonometry, piezoelectric strain-sensor film...) can also be used for pulse wave analysis and calculation of central aortic blood pressure, which appears to offer significant improvement in the assessment of cardiovascular function and risk^(107,108,109,110). Applanation techniques are directly derived from the principle of Marey's sphygmograph: a transducer is maintained with limited force on the radial artery to record its pulse, providing a curve that is calibrated and used for subsequent calculation involving a transfer function (fig. 30).

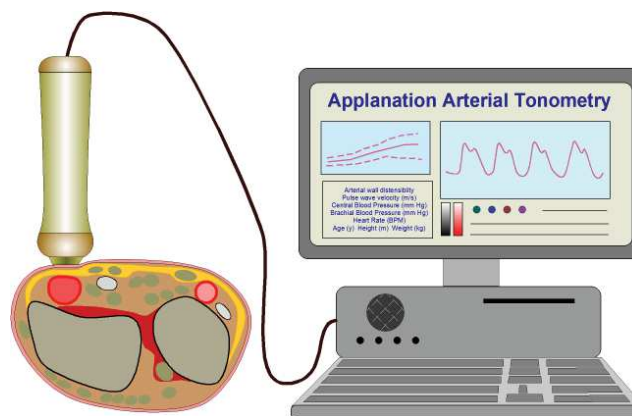


Figure 30. Principle of applanation tonometry: A transducer is placed on the radial artery at the wrist, and a limited force is applied to press the artery against the bone and record its pulse, providing a curve that is calibrated and used for calculation, with a reversed transfer function, of central arterial blood pressure. The same system can be used for the measurement of pulse wave velocity and indexes of arterial stiffness.

Transfer functions between the ascending aorta and the brachial or radial artery have been derived from direct, invasive, pressure recordings⁽¹¹¹⁾, and are now widely used for the indirect assessment of central aortic pressure from peripheral artery pressure signals. Although most devices used for non-invasive assessment of central blood pressure are based on applanation tonometry⁽¹¹²⁾, oscillometry (with a partially inflated cuff) has been more recently shown, in comparison with invasive measurements, to provide reliable data allowing calculation of central aortic pressure^(113,114,115,116,117). Consequently, oscillometric devices are increasingly used for the assessment of central arterial pressure. Oscillometric data can also be used to derive the arterial pressure-volume curve and calculate an index of arterial stiffness⁽¹¹⁸⁾ or to measure pulse wave velocity on various arterial segments⁽¹¹⁹⁾, which further strengthens their progressive predominance over applanation systems.

Conclusion and take-home message

Oscillometry is gaining ground and becoming the ubiquitous clinical tool for automatic NIBP ambulatory monitoring and self-measurement but also for office-measurement. Moreover, oscillometry can be used for the assessment of central blood pressure and arterial stiffness. Hundreds of automatic NIBP devices are now commercially available, but most of them have not been properly validated, and each manufacturer uses proprietary, undisclosed algorithms for the calculation of systolic and diastolic pressures. Therefore, users must be aware that:

- Although the exact origin of Korotkoff sounds is still not perfectly known, and in spite of its limits and pitfalls, the auscultatory technique remains the clinical reference for non-invasive blood pressure measurement.
- Automatic, oscillometric devices are now widely available, but only validated devices complying with international normative requirements should be used for professional purposes.
- Systolic and diastolic pressures values provided by oscillometry are not directly measured but calculated with undisclosed proprietary algorithms. Therefore, oscillometric devices are not interchangeable, and the same device should be used in a given patient for follow-up.
- Blood pressures measured by oscillometry are not identical to those obtained by the auscultatory technique.
- Oscillometry may give inconsistent results in some situations, especially when systemic blood pressure is either very high or very low, when there is arrhythmia, or in patients with increased arterial wall stiffness. In such cases: 1) check the patient; 2) check the device; 3) rely preferably on the auscultatory technique... which mean that maintaining some skill and practice with sphygmomanometry would be wise.
- Intra-arterial measurement remains preferable for resuscitation and intensive care.
- Oscillometry is increasingly used, beside NIBP, for the non-invasive assessment of central blood pressure and arterial stiffness, and will probably be the main clinical tool for cardiovascular risk evaluation.

Annexe 2 : Article B

An Ultrasound Look at Korotkoff sounds: the role of pulse wave velocity and flow turbulence

Blood Pressure Monitoring · November 2016. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000231

Amir **BENMIRA**^{a,b}, Antonia **PEREZ-MARTIN**^a, Iris **SCHUSTER**^a, Florent **VEYE**^c, Jean **TRIBOULET**^c, Nicolas **BERRON**^c, Isabelle **AICHOUN**^a, Sarah **COUDRAY**^a, Jérémy **LAURENT**^a, Fethi **BEREKSI-REGUIG**^b, Michel **DAUZAT**^a.

^a – Vascular Medicine and Laboratory, Nimes University Hospital, Montpellier University, Nimes, France

^b – Biomedical Engineering Laboratory, Faculty of Technology, Aboubekr Belkaid University, Tlemcen, Algeria

^c – LIRMM (Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier), CNRS-Montpellier University UMR 5506, Montpellier, France

Correspondance to:

Professor Michel Dazat, Vascular Medicine and Laboratory, Nimes University Hospital, Place du Professeur Robert-Debré, 30029 Nimes, France

Tel. +33 (0)4 66 28 33 13

Fax: +33 (0)4 66 02 81 38

Email: michel.dauzat@univ-montp1.fr

Abstract

Aims: To analyze the temporal relationships between pressure, flow, and Korotkoff sounds, providing clues for their comprehensive interpretation..

Methods: When measuring blood pressure in a group of 23 volunteers, we used duplex Doppler ultrasonography to assess, under the arm-cuff, the brachial artery flow, diameter changes, and local pulse wave velocity (PWV), while recording Korotkoff sounds 10 cm downstream together with cuff pressure and ECG.

Results: Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were 118.8 ± 17.7 and 65.4 ± 10.4 mm Hg, respectively (n=23). The brachial artery lumen opened briefly when cuff pressure became lower than SBP, and the part of the cardiac cycle during which it was open increased until cuff pressure reached DBP, after which it remained open but pulsatile during the whole cardiac cycle. A high-energy low-frequency Doppler signal, starting a few milliseconds before flow, appeared and disappeared together with Korotkoff sounds at SBP and DBP, respectively. Its median duration was 42.7 vs. 41.1 ms for Korotkoff sounds (p=0.54; n=17). There was a 2.20 ± 1.54 ms/mm Hg decrement of the time delay between the ECG R-wave and the Korotkoff sounds during cuff deflation (n=18). Brachial artery PWV was 10 ± 4.48 m.s⁻¹ at null cuff pressure, and decreased under the cuff with a 0.62% decrement per mm Hg when cuff pressure increased (n=13).

Conclusions: Korotkoff sounds are associated with a high-energy low-frequency Doppler signal of identical duration, typically resulting from wall vibrations followed by flow turbulence. Local arterial PWV decreases when cuff pressure increases. Exploiting these local changes may help improving SBP assessment which remains a challenge for current oscillometric techniques.

Key Words

Blood pressure; brachial artery, pulse wave velocity; Korotkoff sounds; measurement; ultrasonography; Doppler

Introduction

Since Nicolai S Korotkoff described the sounds emitted by the brachial artery under a pneumatic arm-cuff whose pressure was lower than the systolic arterial pressure (SBP) and greater than the diastolic arterial pressure (DBP)⁽¹⁾, the auscultatory technique has been the clinical reference for the non-invasive measurement of systemic arterial blood pressure (NIBP). Although automatic, oscillometric devices are now rapidly supplanting it⁽¹³⁴⁾, the auscultatory technique remains the gold-standard for their calibration and validation ([International Standard ISO 81060-2:2013](#)).

Korotkoff sounds are usually described as a brief high frequency tap followed by a prolonged rumble or murmur⁽¹²⁾. Erlanger suggested that they are produced by instability at the front of the pulse wave^(18,17,17). Lange et al.⁽³⁹⁾ pointed out that Korotkoff sounds coincide with a sharp pressure drop beneath the cuff when the artery reopens, and are probably due to vibrations of the arterial wall. From an experimental model, Rodbard and Robbins explained this pressure drop by the sudden flow acceleration when the artery opens partially⁽¹²⁾. This was confirmed by Tavel et al. in the brachial artery of volunteers⁽³⁸⁾. Drzewiecki et al. designed a mathematical model and suggested that pulse pressure distortion along the collapsed artery produces audible harmonics⁽¹³⁵⁾.

Blank et al. identified two components of Korotkoff sounds. They attributed the first, containing mostly low frequencies, to the impact of the pulse wave incompletely penetrating the occluded artery, and the second, of higher frequency, to flow disturbances⁽³⁴⁾. Anliker and Raman used theoretical and experimental models to demonstrate that the pulse wave velocity (PWV) increases under the cuff when its pressure decreases⁽²³⁾. McCutcheon and Rushmer, using Doppler ultrasonography of the brachial artery in humans during cuff deflation, observed a sharp Doppler signal spike coincident with Korotkoff sounds and terminating before peak flow velocity. They deduced that the brisk wall movement produced by the pulse wave is the source of this Doppler signal spike as well as of the tap in the Korotkoff sounds, and that turbulent flow downstream from the compressed arterial segment produces the rumble⁽²⁴⁾. Sykes et al. used B-mode imaging and real-time frequency spectrum analysis of Doppler signals and of Korotkoff sounds and noted that the rumble is accompanied by marked spectral broadening of the Doppler signal with simultaneous direct and reverse flow components suggestive of non-laminar flow⁽³⁵⁾.

Analyzing arterial wall movements and intra-arterial pressure during cuff deflation in humans while reducing peripheral flow resistance by exercise or vasodilators, Dietz and Belz concluded that Korotkoff sounds were due to blood flow disturbances rather than to arterial wall oscillations⁽³⁶⁾. This interpretation was supported by Rodbard's study of phono-arteriograms showing that reactive hyperemia increases the duration of the rumble (but not of the tap) without altering the systolic or the diastolic blood pressure, whereas a tourniquet occluding the artery downstream from the stethoscope reduces both the intensity and the duration of Korotkoff sounds⁽³⁷⁾.

Thus, the abundant literature related to Korotkoff sounds offers some clues, demonstrations, and theoretical support for their interpretation, but still no comprehensive *in vivo* illustration, measurements, and analysis, although recent technical progress would now allow recording simultaneously sounds, flow, and pressure. Therefore, we used B-mode and duplex Doppler ultrasonography together with oscillometry, Korotkoff sounds recording, and ECG, to analyze the temporal relationships between these signals and provide data for a comprehensive interpretation.

Our specific aims were: 1) to assess the time of occurrence of Korotkoff sounds relatively to flow and flow disturbances; 2) to measure the changes in local PWV induced by the arm-cuff pressure; and 3) to illustrate the systolic and diastolic motion of the arterial wall depending on the cuff pressure.

Material and Methods

Twenty-three volunteers (8 female, 15 male) aged from 22 to 59 years (median: 37; Lower-upper quartiles: 29-44) gave oral informed consent to this study, which was part of a larger project approved by our Institutional Review Board. The subjects had been resting for more than 10 minutes in a neutral temperature-controlled room. Recordings were performed on the subjects lying supine, with their right arm extended horizontally. The subjects were then assigned to one or several of the following experiments, depending on their availability for this ancillary study.

In 18 of the 23 subjects, we used a MP35 data acquisition unit (Biopac Systems Inc., Aero Camino Goleta, CA) to record the electrocardiogram (with a SS2L electrode cable and thoracic skin electrodes), the Korotkoff sounds (with a SS30L electronic stethoscope), and the arm-cuff pressure (oscillometry). The MP35 unit provided A/D conversion with a 24-bit resolution, at 1k samples/s for each channel, with a >89dB nominal signal/noise ratio. The bandpass was set at 5-500 Hz for Korotkoff sounds and 0.2-5 Hz for cuff pressure. We used a Dura-Cuf Adult 23-33 cm long pneumatic arm-cuff (GE Critikon, Amersham, UK) with a Tempo2 manometer (Holtex, Aix-en-Provence, France), connected to a DPT-6000 pressure transducer (CODAN Lensahn, Germany). Pressure measurement calibration was

performed with a Biomedical ProSim 8 vital signs simulator (Fluke Corporation, Everett, WA). Acquired data were displayed and processed with Biopac *Acqknowledge* V4.2, which was also used for subsequent off-line measurements and calculations. Further signal analyses and calculations were performed using Matlab V7.1 (Mathworks, Natick, MA). SBP and DBP were read on the cuff pressure recording at the appearance and disappearance of Korotkoff sounds, and used for subsequent measures and calculations.

In 17 of the 23 subjects, we performed ultrasonographic examination with a Prosound Alpha 10 system (Aloka, Tokyo, Japan) equipped with a wide-band multi-frequency 5-13 MHz UST-5412 linear probe. The electrocardiogram was also recorded on the ultrasound system with thoracic skin electrodes, together with the Korotkoff sounds using a MA-300 phonocardiography microphone (Fukuda-Denshi, Tokyo, Japan) with a 20-720 Hz band-pass. The ultrasound system settings were adjusted to ensure the highest possible frame rate, with the minimal exploration depth allowing a clear visualization of the artery, one single focus zone, and minimal persistence. B-mode image were acquired with the highest available emitting frequency, in harmonic mode. Pulsed Doppler signals were acquired with a sample volume encompassing the artery, and minimal high-pass filter (50Hz). The PAL Y/C S-video signal from the ultrasound system was captured with a Pico frame grabber (Euresys, Liege, Belgium) with a 720x576 resolution at 25 images per second. A laboratory-made software application using the acquisition board drivers managed the video signal acquisition and storage as consecutive *.jpg* images while sending a synchronization signal to the MP35 unit.

In 13 of the 23 subjects, radiofrequency (RF) ultrasound signal tracking of time-motion (TM) recordings of the brachial artery diameter, using ECG for cardiac cycle delimitation (e-Tracking®, Aloka, Tokyo, Japan) allowed automatic calculation of the brachial artery local PWV after the systolic and diastolic blood pressure figures were entered (**fig. 31**). PWV measurements were performed at various cuff pressures from 0 mm Hg to DBP. PWV was calculated by the system as $PWV=(\beta \text{ DBP}/2\rho)^{-2}$ with $\beta=\ln[(SBP/DBP)/(D_s-D_d/D_d)]$, ρ =blood density, D_s = systolic diameter, and D_d = diastolic diameter.

In 21 of the 23 subjects, recorded B-mode images of the brachial artery were processed off-line with PulsArt©, a laboratory-made software as detailed elsewhere^(120,121). Briefly, the operator defined a region of interest (ROI) encompassing a segment of the brachial artery in longitudinal section, and the software applied filtering and adaptive thresholding to identify the artery near and far walls and track their displacement for automatic diameter measurement on consecutive images. Results were exported as a tabulation delimited ASCII file and further calculation was performed using Matlab. Time measurements were performed on duplex Doppler images using ImageJ V1.49 (National Institutes of Health, USA).



Figure 31 - Aloka e-tracking® analysis display. Brachial artery diameter changes and ECG are shown on upper panel, and averaged on the lower-left panel. PWV β : Pulse Wave Velocity; Dmax: systolic diameter; Dmin: diastolic diameter; Pmax: systolic blood pressure; Pmin: diastolic blood pressure; HR: heart rate.

The pneumatic arm-cuff was modified by cutting a rectangular opening (the size of the ultrasound probe) in the fabric just beyond the pneumatic bag, thus creating an acoustic window which was covered with a piece of supple plastic sheet. Ultrasound conduction gel was applied on both faces of this sheet. The SS30L electronic stethoscope and the MA-300 microphone were placed side-to-side along the brachial artery immediately below the cuff (i.e. about 10 cm below the mid-part of the linear ultrasound probe) and maintained with adhesive tape. Launching the video signal acquisition sent a trigger signal for simultaneous recording by the MP35 unit. B-mode images, then Doppler signals, were thus recorded during cuff deflation in each subject. A synoptic diagram of the acquisition systems is shown on **figure 32**.

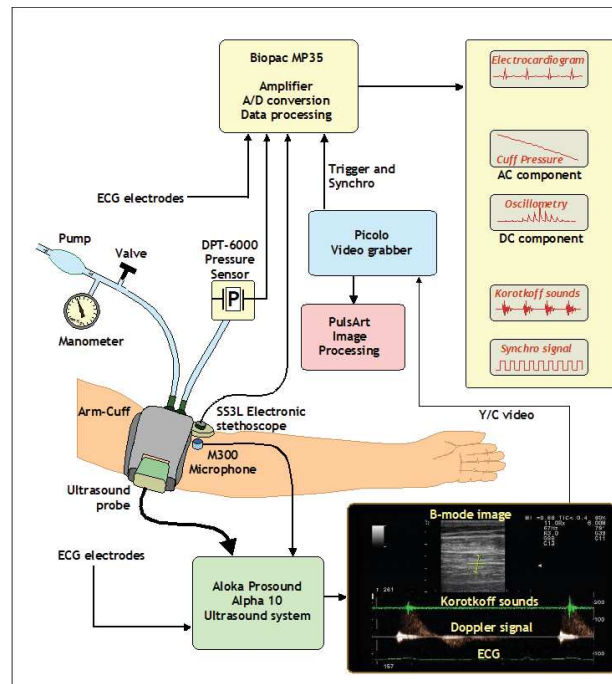


Figure 32 - Synoptic drawing showing the acquisition system

Using the synchronization signal and the R-wave on the ECG as temporal landmarks, we performed, off-line, the following counts and measurements: 1) On MP35 recordings, the time delay between the R wave and the foot of the systolic pressure pulse (tRF), and the time to peak (from the foot to the peak of the pressure pulse curve, tFP). 2) On B-mode images, the delay between the opening and closure of the brachial artery lumen (tOC). 3) On pulsed Doppler spectrum analysis, the delay between the R wave of the ECG and the high-intensity low-frequency signal typically produced by turbulent flow or wall vibrations (tRD), the delay between the R wave and the beginning of the Korotkoff sounds (tRK), the delay between the beginning of the high-intensity low-frequency Doppler signal and the beginning of the Korotkoff sounds (tDK), the duration of the high-intensity low-frequency Doppler signal (dD), and the duration of Korotkoff sounds (dK) (**Fig. 3**).

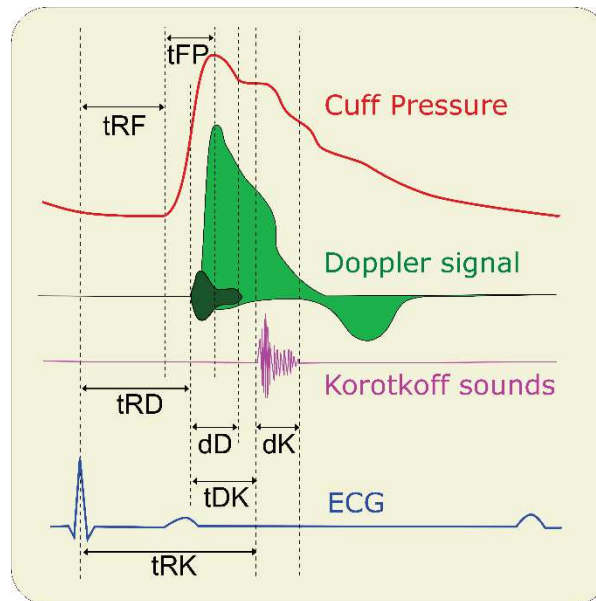


Figure 33 - Time delays measured (in ms) on the cuff pressure curve and duplex Doppler recordings: tRF = delay from ECG-R wave to the foot of the cuff pressure pulse; tFP = delay from the foot to the peak of the cuff pressure pulse; tRD: delay between R-wave and the Doppler signal; dD = duration of the low-frequency high-energy Doppler signal; tRK: delay between R-wave and the Korotkoff sounds; dK = duration of Korotkoff sounds.

Statistical analysis:

Statistical analysis was performed using GraphPad *Prism* V5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA). Variables were tested for distribution using the Shapiro-Wilk test (SW). Normally distributed variables were described by mean and standard-deviation (SD) and compared by the Student T test for paired data. Non-normally distributed data were described by median and range, and compared using the Wilcoxon matched-pairs signed rank test. The tRK, tRD, and tDK decrement with cuff pressure was calculated as the difference between their values at a cuff pressure equal to SBP and to DBP, divided by pulse pressure (SBP-DBP). The PWV decrement with cuff pressure was calculated as the difference between its value at void cuff pressure and at the maximum cuff pressure at which e-tracking could successfully follow diameter changes, divided by this cuff pressure. Results were considered significant if $P < 0.05$.

Results

All variables passed normality test except for age (SW=0.84; P=0.002), dD (SW=0.88; P=0.03), tFP at SBP (SW=0.83; P=0.006), and tFP at DBP (SW=0.87; P=0.019). Body Mass Index was $25.3 \pm 3.4 \text{ kg.m}^2$ (range 19.4-33).

MP35 recordings were performed an available for analysis in 18 subjects. Resting heart rate was $64.2 \pm 9.6 \text{ bpm}$. SBP was 118.8 ± 17.7 (range 95-166) and DBP was $65.4 \pm 10.4 \text{ mm Hg}$ (range 43-81).

B-mode image analysis was performed in 21 and successful in 14 subjects. It showed that tOC increased from a minimum measurable value of 346 ± 108 to a maximum value of $997 \pm 171 \text{ ms}$ when cuff pressure decreased from SBP to DBP ($p < 0.0001$) (**Fig. 34**).

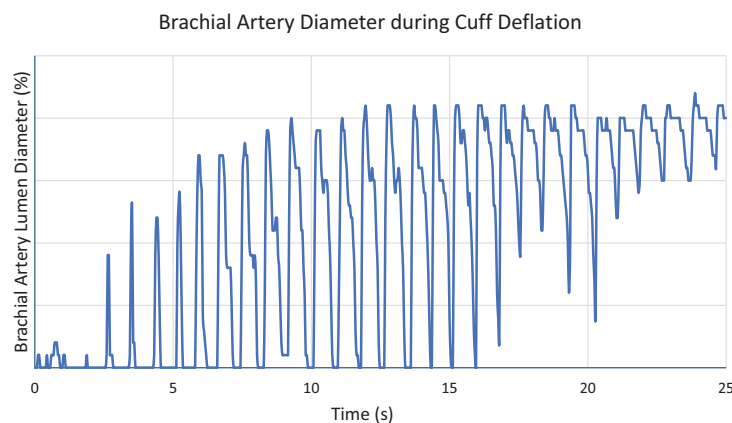


Figure 34 - Example (subject #4) graph of the brachial artery lumen diameter during cuff deflation (in % of its maximum lumen diameter at systole), showing that the lumen opening duration is very brief when the cuff pressure is slightly lower than systolic blood pressure, and increases at lower cuff pressure until the artery remains open during the whole cardiac cycle when the cuff pressure becomes lower than diastolic blood pressure.

Real-time spectral analysis of the Doppler signal was performed and available for measurements in 18 subjects. It clearly showed a brief low-frequency, high-energy Doppler signal starting a few milliseconds before flow, terminating before peak flow velocity was reached. This signal appeared together with Korotkoff sounds when the cuff-pressure became lower than SBP, but could be seen 1 to 3 cardiac cycles earlier in some instances. It disappeared together with Korotkoff sounds at DBP (**fig. 5**). This brief signal was continued by a lower frequency signal that lasted approximately until peak flow velocity was reached, but varied in intensity (faint or absent in 3, mild in 9, loud in 6) and duration among subjects. The median dD duration encompassing these two parts of the low-frequency high energy Doppler signal was 42.7 ms (range 29.3-83.9; 95%CI 38.2-52.3), versus 41.1 ms (range 28.7-69.9; 95%CI 38.4-48.3) for dK ($p=0.54$).

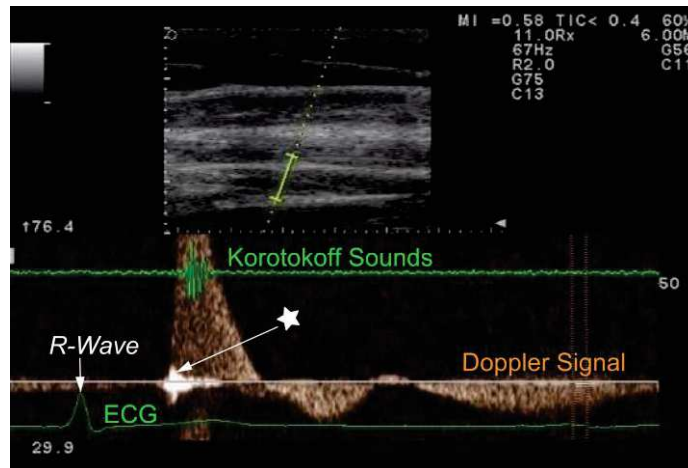


Figure 35 - Duplex Doppler recording showing a high-intensity low-frequency Doppler signal (*) starting a few milliseconds before systolic flow. Upper panel from top to bottom: B-mode image and pulsed-Doppler sample volume. Lower panel: Korotkoff sounds, Doppler signal real-time spectrum analysis, ECG.

The tRF and tFP delays did not change significantly between SBP and DBP. The tRK and tRD delays decreased significantly between SBP and DBP, with a 2.20 ± 1.54 and 1.9 ± 0.8 ms/mm Hg decrement with cuff pressure, respectively. The tDK delay also decreased, with a 0.91 ± 0.62 ms/mm Hg decrement (**Table 1**) (**fig. 6**).

Table 1 - Time delay between ECG R-wave, foot and peak of the pulse pressure wave, Doppler signal, and Korotkoff sounds at systolic (SBP) and diastolic (DBP) arm-cuff pressure.

Time delay (ms)	At SBP	At DBP	n	p
From R-wave to foot of pulse pressure wave (tRF)	138.4 ± 20.7	139.1 ± 21.1	17	0.59
From foot to peak of pulse pressure wave (tFP)	156.6 ± 61.1	142 ± 45	17	0.36
From R-wave to Korotkoff sounds (tRK)	278.2 ± 41.9	191.3 ± 21.4	18	<0.0001
From ECG R-wave to Doppler signal (tRD)	203.6 ± 39.8	158.9 ± 25.2	18	<0.0001
From Doppler signal to Korotkoff sounds (tDK)	74.63 ± 33.1	34.2 ± 15.0	18	<0.0001

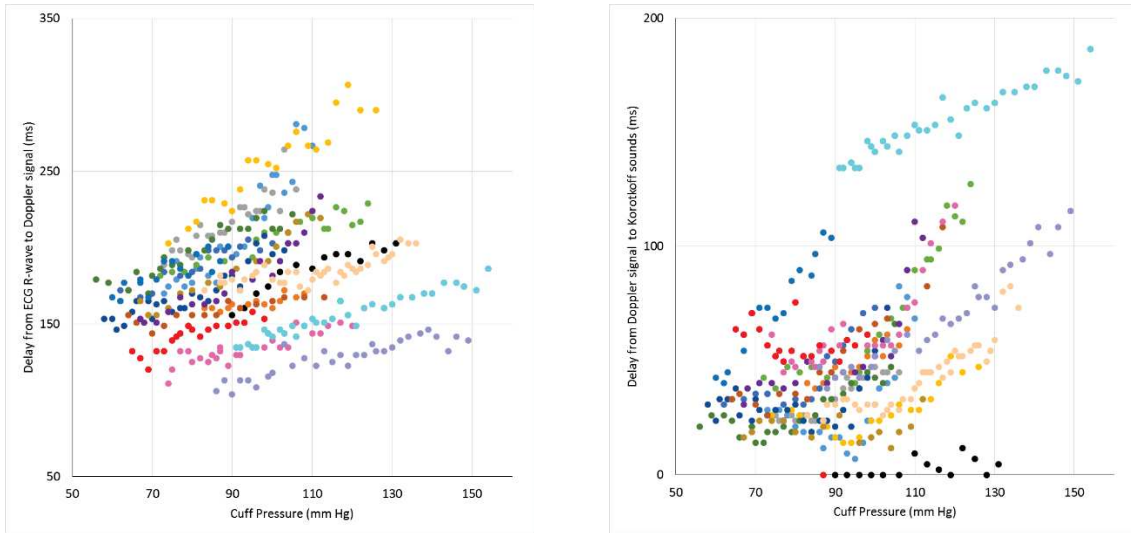


Figure 36 - Individual delays between the ECG R-wave and the beginning of the Doppler signal (left panel) and the beginning of Korotkoff sounds (right panel) increasing as a function of arm-cuff pressure.

Local PWV was measured in 13 subjects. It was $10 \pm 4.48 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ at null cuff pressure, and decreased when cuff pressure increased ($p < 0.0001$) with a $0.62 \pm 0.31\%/\text{mm Hg}$ (95%CI = -0.81 to -0.43) decrement (**fig. 37**).

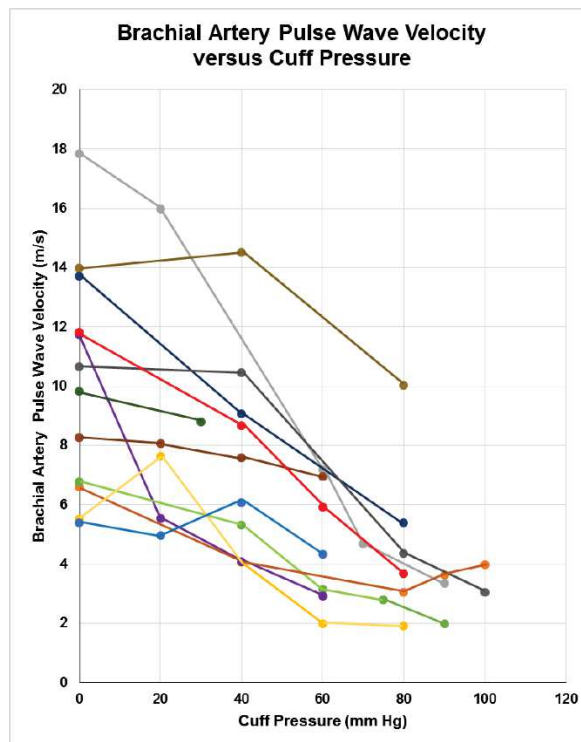


Figure 37 - Individual changes in brachial artery pulse wave velocity decreasing as a function of cuff pressure.

Discussion

The main qualitative results of this study is the coincidence in occurrence, delay and duration between Korotkoff sounds and the high-intensity low-frequency Doppler signal shown by real-time spectral analysis. This Doppler signal, with approximately equal repartition both above and below base-line, exhibited two components. The first, starting a few milliseconds before flow, exhibited higher frequencies than the second, which lasted longer and was concomitant with peak flow velocity. Flow turbulence downstream a stenosis produce arterial wall vibrations that appears as a high-intensity low-frequency Doppler signal. Increased flow velocities, as they appear in the stenosis jet, are the main factor of turbulence, but the first part of the Doppler signal we recorded started a few ms before flow and terminated before peak velocity. Therefore, we assume that this initial part of the Doppler signal and of the Korotkoff sounds is produced by wall instability when the pulse wave succeeds traveling under the cuff and reaching the distal part of the artery. From a mathematical model, Drzewiecki et al. deduced that arterial wall vibrations occur a few milliseconds before flow and produce audible harmonics that can be explained by the pulse distortion due to the non-linear pressure-flow relationship in a collapsed vessel⁽¹³⁵⁾. The return of flow in the brachial artery under the cuff results in a sharp pressure dip^(39,38) that may be amplified by the subsequent flow velocity increase⁽¹²⁾ (*Venturi* effect). This, in turn, may lead the artery to collapse until the rising intra-arterial pressure reopens it and so on, producing wall vibrations⁽²²⁾ that persist as long as the intra-arterial pressure is not high enough to keep the artery open. In our study, eddies and turbulence appeared to persist beyond wall vibrations while flow velocity increased, generating the lower frequency high-intensity Doppler signal that prolonged the high-intensity low-frequency Doppler signal. Therefore, our results confirm McCutcheon and Rushmer 's hypothesis⁽²⁴⁾.

Another major observation is the change in PWV depending on the pneumatic cuff pressure. The tRD delay between the R-wave and the high-intensity low-frequency Doppler signal decreased with arm-cuff pressure. This was expected, since blood starts flowing in the brachial artery under the cuff as soon as the transmural pressure becomes positive, which happens near the peak of the pulse pressure wave at high cuff pressure, but occurs near its nadir at diastolic cuff pressure, and is permanent at lower cuff-pressure (**fig. "8**). This was clearly illustrated by our recordings of the brachial artery diameter changes, showing that the time during which the lumen remained open during the cardiac cycle increased when the cuff-pressure decreased. The mean difference between the systolic and diastolic values of tDK was 45 ms, whereas tFP was about 150 ms and did not change significantly with cuff pressure. The tRK delay is due to the time needed by the pulse wave to reach the brachial artery, and is therefore related both to the distance between the aortic orifice and the brachial measurement site and to the PWV along this path. The tDK delay is depends on the distance between the Doppler sample volume and the location of the electronic stethoscope downstream along the brachial artery. In complementary experiments, tDK was null when the Doppler signal was recorded at the same site as the electronic stethoscope (**fig. 38**). In our study, with the electronic stethoscope located downstream from the Doppler sample volume, the mean tDK delay was 74.6 when the arm-cuff pressure was equal to SBP and decreased to 34.2 ms at DBP.

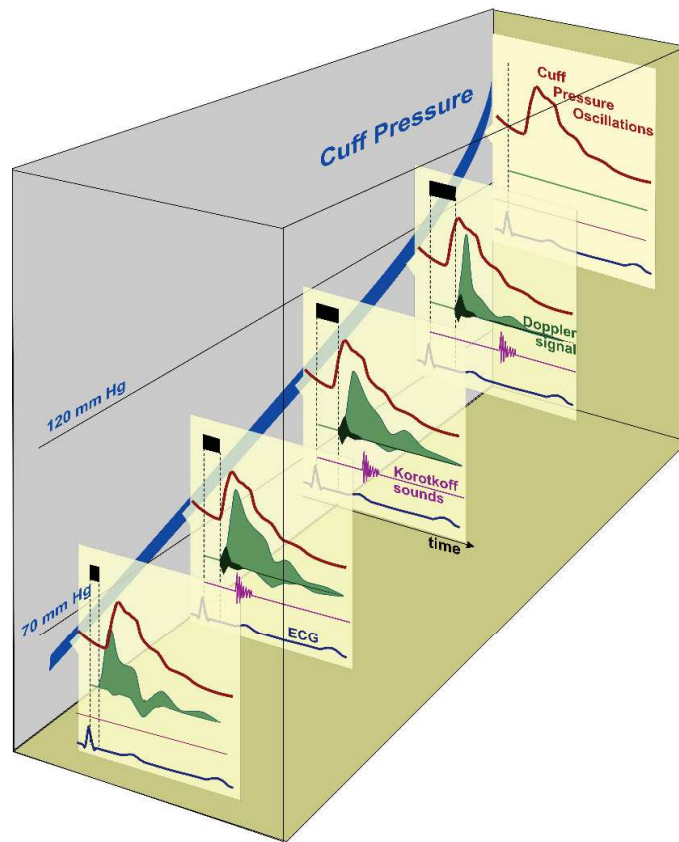


Figure 38 - Synoptic drawing of changes in pneumatic cuff pressure oscillations, brachial artery Doppler signal recorded under the cuff, and Korotkoff sounds recorded 10 cm downstream: the delay between the R-wave of the ECG and the Doppler signal and Korotkoff sounds decreases with cuff pressure.

The first and most straightforward explanation is offered by our finding that local (under the cuff) PWV drastically decreased when the arm-cuff pressure was raised, typically from $10 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ at void cuff pressure to about $3.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ at 100 mm Hg cuff pressure (PWV measurements could not be obtained at higher cuff pressure because the e-Tracking software failed following the brisk movements of the arterial wall during the brief lumen opening). This is in agreement with Anliker and Raman *in vitro* experiments demonstrating that PWV decreases with trans-mural pressure⁽²³⁾. This change in PWV with cuff pressure has been observed before⁽¹³⁶⁾ and used, for instance, for electrocardiogram-assisted blood pressure estimation⁽⁸⁰⁾, but had not been directly measured locally under the cuff. As the width of the arm-cuff we used was about 15 cm, and the distance between the pulsed Doppler sample volume and the electronic stethoscope was about 10 cm, the time delay between the Doppler signal and the Korotkoff sounds should have been about 10 ms at void cuff pressure, 33 ms at 100 mm Hg, and probably much greater at higher cuff pressure, which is consistent with our findings. Moreover,

flow within the compressed artery when it suddenly reopens may reach very high velocities (several $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) whereas PWV is down to a very few $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, which would further contribute to wall instability and enhance nonlinearities. Although the hemodynamic consequences of the nonlinearity of the pressure-flow relationship in large arteries are relatively small in basal conditions ⁽¹³⁷⁾, greater effects, contributing to wall instability, can be expected when transmural pressure is lowered by the inflated arm-cuff, reducing local PWV whereas flow velocity increases in the narrowed brachial artery.

PWV depends on trans-mural pressure, i.e. blood (distending) pressure minus interstitial pressure^(138,139). The blood pressure dependence of PWV is even used in estimating blood pressure for continuous monitoring ⁽¹⁴⁰⁾. Inflating the pneumatic arm-cuff opposes the distending blood pressure, thus reducing transmural pressure until quasi-isobaric measurement conditions are reached, which allows evaluating the effects of smooth muscle tone and assess intrinsic wall stiffness ⁽¹⁴¹⁾. Arterial wall stiffening, resulting from structural changes occurring with aging, atherosclerosis, and chronic hypertension, has been shown to be a cause of disagreement between the oscillometric and the auscultatory technique of blood pressure measurement ⁽⁹¹⁾. The tRD, tRK, and tDK delays would probably be different in patients with increased arterial wall stiffness.

Limitations: Although we examined subjects of both genders, with ages ranging from 22 to 59 years and SBP from 95 to 166 mm Hg, our study was limited by the small population sample we examined, without patients with severe arterial hypertension, diabetes, or chronic renal failure that could have induced an increase in arterial wall stiffness. Therefore, our results cannot be generalized, at least quantitatively if not qualitatively. For accurate blood pressure measurement, the cuff-bladder length should be 80% and its width at least 40% of the arm circumference[25]. Although we did not measure the arm circumference of every subject, we took care to use the appropriate cuff by checking the overlap mark. Inadequate cuff size would result in inaccurate measurement by failing to transmit the pressure to the artery, but would not alter the temporal relationship between the Korotkoff sounds and blood flow. Arterial wall stiffening would probably not change the mechanisms producing Korotkoff sounds, but may alter their relative amplitude and contribution, especially regarding the first part of the highintensity low-frequency Doppler signal that appears to be related to arterial wall motion. Using our approach in pregnant women and children, in whom blood pressure measurement is known to be prone to difficulties and artifacts, would also be interesting. We encountered technical limitations, mainly because of the frame rate of B-mode image acquisition (25/s). As a consequence, our B-mode analysis software could miss some very brisk and brief arterial wall movements, so that measuring the duration of brachial artery lumen opening failed in some subjects, especially in the vicinity of SBP. Wall-tracking was also feasible only at cuff-pressures lower than the SBP. Nevertheless, this did not alter the direction and magnitude of the changes we observed.

Conclusion

Although our study mainly confirms previously formulated hypotheses or *in vitro* experiments, it appears to be the first comprehensive and quantitative *in vivo* demonstration of the events and mechanisms producing Korotkoff sounds. We showed how the brachial artery suddenly and briefly opens when the pneumatic cuff pressure becomes lower than SBP, its opening lasting longer and longer as the cuff pressure decreases, until the artery remains open during the whole cardiac cycle, with only a systolic diameter increase when the cuff pressure becomes lower than DBP. Observation of the Doppler signals also showed two components that correspond to the two parts of Korotkoff sounds, with arterial wall vibrations generating the tap, prolonged by blood flow turbulence generating the rumble. We also demonstrated how PWV, which depends on trans-mural pressure, decreases when the cuff pressure increases, thus delaying the appearance of Korotkoff sounds downstream from

the cuff. Conventional oscillometric devices rely on the oscillometric waveform envelope whose maximum amplitude is usually accepted as corresponding to the mean blood pressure. From the shape of the envelope, they then estimate SBP and DBP using various, generally undisclosed algorithms. As PWV decreases when the cuff pressure increases, one can expect the oscillometric waveform, rather than its envelope, to reflect these changes. When the cuff pressure reaches SBP during deflation, the pulse wave is suddenly allowed to travel downstream at minimal velocity, thus delaying the apex of the systolic peak. We therefore suggest looking at the systolic peak waveform changes to improve the detection of SBP, which remains a challenge for current oscillometric techniques. This is the basis of ongoing work in our lab. We hope that Nicolai Korotkoff and his sounds will thus be better understood before they are altogether forgotten.

Acknowledgment

We thank Carey Suehs for her help in manuscript revision and editing.

Annexe 3 : Article C

Systolic peak foot-to-apex time interval (SFATI), a novel oscillometric technique for systolic blood pressure measurement

Journal of Hypertension. January 17, 2017. DOI:10.1097/HJH.0000000000001252

Amir M **BENMIRA**^{a,b}, Antonia **PEREZ-MARTIN**^a, Sarah **COUDRAY**^a, Iris **SCHUSTER**^a, Isabelle **AICHOUN**^a, Jérémy **LAURENT**^a, Fethi **BERESKI-REGUIG**^b, Michel **DAUZAT**^a

^a: the Vascular Medicine and Laboratory, Nîmes University

^b: the Biomedical Engineering Laboratory, Faculty of Technology, Aboubekr Belkaid University, Tlemcen, Algeria .

Correspondence to:

Professor Michel Dautat, Vascular Medicine and Laboratory, Nimes University Hospital, Place du Professeur Robert-Debré, 30029 Nimes, France

Tel. +33 (0)4 66 28 33 13

Fax +33 (0)4 66 02 81 38

E-mail michel.dautat@univ-montp1.fr

Background: Non-invasive blood pressure (BP) measurement is essential for the study of human physiology, but automatic oscillometric devices only estimate SBP and DBP using various, undisclosed algorithms, precluding standardization and interchangeability. We propose a novel approach by tracking, during the pneumatic cuff deflation, the time interval from the foot to the apex of the systolic peak of the oscillometric signal, which reaches a maximum concomitant with the first Korotkoff sound.

Method: In 145 study participants and patients (group 1), we measured the systolic brachial artery blood pressure by Korotkoff sound recording, conventional oscillometry, and our fully automated systolic peak foot-to-apex time interval (SFATI) technique. In 35 other patients (groupe 2), we compared SFATI with intra-arterial measurement.

Results: In group 1, the concordance correlation coefficient was 0.989 and 0.984 between SFATI and Korotkoff sounds, 0.884 and 0.917 between oscillometry and Korotkoff sounds, and 0.882 and 0.919 between SFATI and oscillometry, respectively on the left and right arm. In group 2, it was 0.72 between SFATI and intra-arterial measurement, 0.67 between oscillometry and intra-arterial measurement, and 0.92 between SFATI and Korotkoff sounds. In 40 study participants, the reproducibility study yielded a concordance coefficient of 0.95 for SFATI and 0.94 for Korotkoff sounds.

Conclusion: SFATI BP measurement shows an excellent concordance with the auscultatory technique, offering a major improvement over current oscillometric techniques and allowing standardization.

Key words: SBP; oscillometry; auscultation; Korotkoff sounds; non-invasive measurement; automation.

List of Abbreviations

BMI: body mass index

CCC: Lin concordance correlation coefficient

CVRFO: group of subjects without cardiovascular risk factor or disease

CVRF1: group of subjects with one cardiovascular risk factor or disease

CVRF>1: group of subjects with several cardiovascular risk factor or disease

DBP: diastolic blood pressure

DBPK: diastolic blood pressure measured by the auscultation technique

DBPIA: diastolic blood pressure measured by radial artery catheter

DBPosc: diastolic blood pressure measured by conventional oscillometry

ICU: intensive care unit

MBP : mean blood pressure

MBPosc: mean blood pressure measured by conventional oscillometry

NIBP : non-invasive blood pressure measurement

OMWE: oscillometric waveform envelope

Pad1: arm-cuff pressure corresponding to the first maximum of the systolic peak foot-to-apex time interval

SBP: systolic blood pressure

SBPIA: systolic blood pressure measured by radial artery catheter

SPBK: systolic blood pressure measured by the auscultation technique

SPBosc: systolic blood pressure measured by conventional oscillometry

SFATI : systolic peak foot-to-apex time interval

t_{ad1} : time at which the systolic peak apex delay reaches its first maximum

tf-a: time from the foot to the apex of the oscillometric waveform systolic peak

Introduction

Blood pressure is not only the most often measured variable in the clinical setting, but also an essential tool for human physiology research. Automatic oscillometric devices are now recommended by several scientific societies or leagues^(3,2,4) for non-invasive blood pressure measurement (NIBP). However, although they provide clinically acceptable values of mean arterial blood pressure (MBP), they only estimate systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures. They are validated by comparison with the auscultation of Korotkoff sounds ([International Standard ISO 81060-2:2013](#))^(142,102). Oscillometric measurements are commonly based on the amplitude of the systolic oscillations recorded in the pneumatic arm-cuff during its deflation, drawing the oscillometric waveform envelope (OMWE). The cuff-pressure corresponding to the maximum OMWE amplitude is generally admitted as MBP⁽¹³⁴⁾. SBP and DBP were initially read at fixed percentages (or ratios) of the OMWE maximum amplitude, with multiple causes of error^(66,130). The OMWE shape is highly variable, depending on cardiac rhythm, movement artifacts, respiration, cuff size^(65,62), deflation rate⁽¹⁴³⁾ etc., which contributes to over- or underestimation of the actual SBP and DBP in proportions that largely depend on the NIBP device and its algorithms⁽⁹³⁾. Many different approaches have then been proposed to improve the oscillometric determination of SBP and DBP and have been thoroughly reviewed by Forouzanfar et al.⁽⁷²⁾. The diversity of techniques and ongoing research illustrate the limits and pitfalls of current oscillometric devices, especially for SBP and in patients with increased arterial wall stiffness^(91,88,9).

As automatic oscillometric devices use undisclosed algorithms that change over time with technical improvements, they are not interchangeable⁽¹³⁴⁾, and the auscultation method remains the usual clinical reference, while direct intra-arterial measurement is the gold standard⁽¹³⁴⁾.

Analyzing the oscillometric waveform changes during cuff deflation, we observed that the time interval from the onset (foot) to the apex of the systolic peak (t_{f-a}) increases and reaches a maximum concomitant with the first Korotkoff sound, as result of constant although variable changes in the shape of the systolic peak in relation to reflected waves (**fig. 1**). Moreover, in some subjects, (t_{f-a}) shows a second increase in the vicinity of MBP. Therefore, we built an algorithm using the systolic pulse pressure foot-to-apex time interval (SFATI) for a fully automated reading of SBP, and we performed a prospective observational clinical study for its comparison with the auscultation of Korotkoff sounds and conventional oscillometry in 145 subjects and patients (group 1), and with direct intra-arterial measurement in 35 patients (group 2) from the intensive care unit (ICU).

Material and Methods

In order to test our SFATI technique in field conditions, we included in equivalent numbers subjects without and with cardiovascular diseases or risk factors (tobacco, systemic arterial hypertension, coronary disease, lower limb obstructive arterial disease, diabetes, chronic renal failure) in four age ranges: 18 to 30, 30 to 50, 50 to 70, and more than 70 years (**Table 1**). Blood pressure measurements were performed in the supine position after a 10-minute rest. The only non-inclusion criteria were: subject unwilling or unable to provide an informed consent, or both upper limbs unavailable for measurement.

Additionally, we included 35 consecutive ICU patients with continuous direct intra-arterial blood pressure monitoring *via* a radial artery catheter. Non-inclusion criteria were unstable hemodynamic status, hypothermia $<35.5^{\circ}\text{C}$, $\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg, severe bradycardia, contralateral upper limb not available for the pneumatic cuff, or patient unwilling or unable to provide an informed consent (except for ICU patients) were not included.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board (approval #15/05.04, May 5th, 2015) which did not require consent for ICU patients.

We used a MP35 data acquisition unit (Biopac, Aero Camino Goleta, CA) to record the Korotkoff sounds with a Biopac SS30L electronic stethoscope and the arm-cuff pressure with a DPT-6000 pressure transducer (CODAN Lensahn, Germany) calibrated with a Biomedical ProSim 8 vital signs simulator (Fluke, Everett, WA). The MP35 unit provided A/D conversion with 24-bit resolution, at 1k samples/s for each channel, with a nominal signal/noise ratio greater than 89dB. The unfiltered DC signal was recorded for cuff pressure measurement. The bandpass was set at 0.5-500 Hz for Korotkoff sounds and 0.5-30 Hz for cuff pressure oscillations. Depending on the subject arm dimensions, we used either a 25.3-34.3 cm wide Adult-11 (Welch-Allyn, Skaneateles, NY) or a 17-25, 23-33, or 31-40 cm wide Dura-Cuf (Critikon, Tampa, FL) pneumatic arm-cuff. Signals were displayed and processed with Biopac *Acqknowledge* V4.2. Further signal analyses and calculations were performed using Matlab V7.1 (Mathworks, Natick, MA). Korotkoff sounds were identified automatically on the recording after noise rejection using a threshold at 5% of the maximum amplitude. Systolic (SBP_K) and diastolic (DBP_K) blood pressure were then read automatically on the recorded arm-cuff pressure curve at the time appearance and disappearance of Korotkoff sounds.

With the pneumatic cuff wrapped around the arm and the electronic stethoscope installed immediately below the cuff along the brachial artery course, we proceeded to blood pressure measurement during manual cuff deflation (at 2-3 mm Hg/s) and recorded the whole procedure. In 20 subjects without and 20 subjects with cardiovascular risk factors or diseases, we repeated the measurement a few minutes later for reproducibility assessment. During the same session, we also measured oscillometric systolic (SBP_{osc}), diastolic (DBP_{osc}) and mean (MBP_{osc}) blood pressure with a Dinamap ProCare 300 system (GE Healthcare, Chicago, IL) on both arms.

Figure 39 A

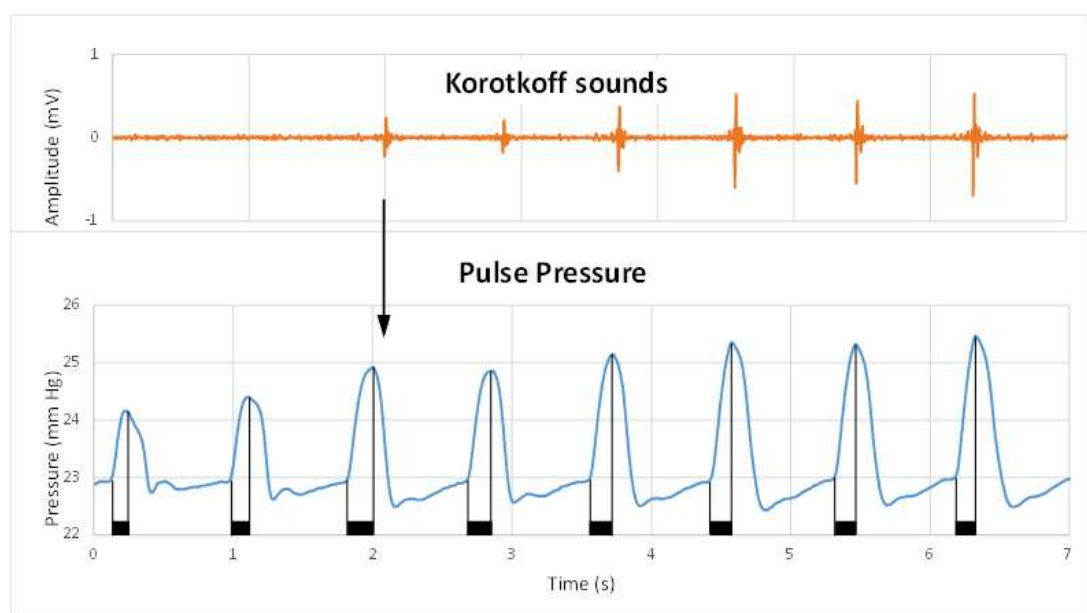


Figure 39 B

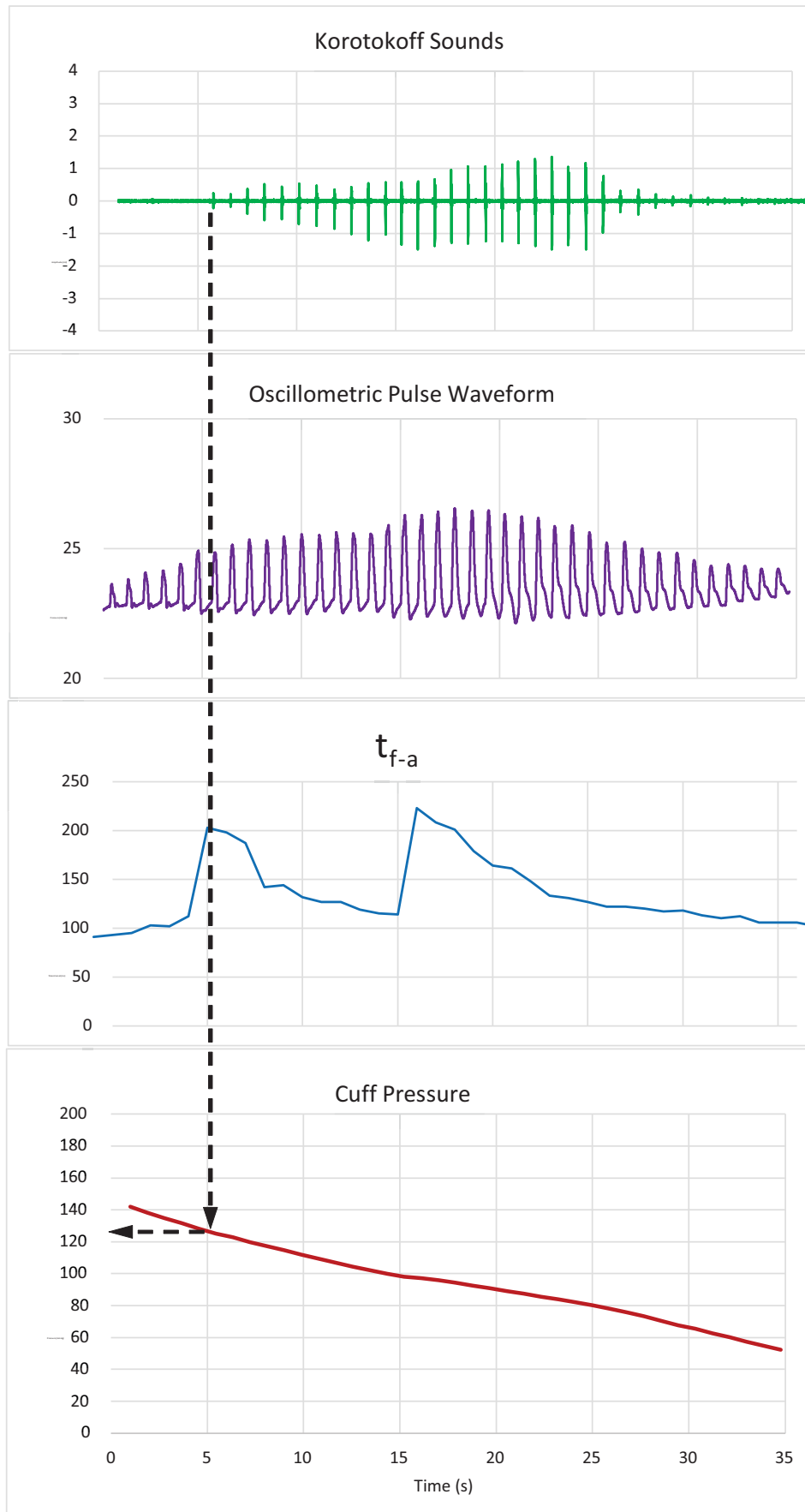


Figure 39 - Korotkoff sounds, oscillometric pulse pressure waveform, and systolic peak foot-to-apex time interval (t_{f-a}) changes during cuff deflation (from study participant #46). (a) Changes in t_{f-a} at the appearance of Korotkoff sounds. (b):

The Korotkoff sounds, the oscillometric pulse pressure waveform, the tf-a curve, and the cuff pressure during deflation. SBP is measured at the time of the first tf-a maximum. tf-a, time from the foot to the apex of the oscillometric waveform systolic peak.

In ICU patients, the DPT-6000 pressure transducer used to monitor intra-arterial blood pressure was temporarily disconnected from the monitoring system and connected to the MP35 system for simultaneous recording with Korotkoff sounds and cuff pressure from the contralateral arm.

On the recorded signal, we first calculated the second derivative of the cuff pulse pressure waveform to identify and delineate each cardiac cycle whatever the pulse amplitude. We then removed, on this second derivative, all peaks the amplitude of which was under an empirically determined ratio of the mean amplitude of positive and negative peaks, respectively, in order to reject noise and identify, on the remaining peaks, the onset (foot) of the systolic peak and its apex, allowing measurement of the foot-to-apex time interval (tf-a). The algorithm tracked t_{f-a} changes during cuff deflation and identified the time (t_{ad1}) and the corresponding pressure (P_{ad1}) of its first maximum value, then detected the occasional occurrence of a second maximum value (**fig. 39**).

In ICU patients, we measured the intra-arterial systolic (SBP_{IA}) and diastolic (DBP_{IA}) pressure corresponding to the cardiac cycle at which the Korotkoff sounds respectively occurred and disappeared.

Statistical analysis:

Data were tested for distribution normality with the d'Agostino & Pearson omnibus normality test. Results were expressed as mean \pm standard deviation (SD) for continuous variables with normal distribution, median (1st – 3rd quartiles) for the others. Techniques were compared by linear regression with Pearson R^2 (for normally distributed variables) or Spearman r (for non-normally distributed variables) calculation, Bland & Altman analysis with bias, and Lin concordance correlation coefficient (CCC) with two-sided confidence intervals. Strength of agreement was considered poor if CCC < 0.90, moderate if CCC 0.90-0.95, substantial if CCC 0.95-0.99 and almost perfect if CCC \geq 0.99. Intra-observer reproducibility was assessed by CCC. Comparisons between subjects without (group CVRF0), with one (CVRF1), or with more than one (CVRF>1) cardiovascular risk factors or disease were performed by ANOVA with the Kruskal-Wallis test. Comparisons between subjects with or without cardiovascular risk factors or disease for categorical variables were performed with the Fisher's exact test. Results were considered significant for $P < 0.05$. Statistical analysis was performed with *Prism* V5.0 (GraphPad, La Jolla, CA), and Lin CCC was calculated on-line at <http://www.niwa.co.nz/services/statistical>.

Results

We included 145 subjects, of whom 53 had none, 51 had one, and 41 had more than one cardiovascular risk factors or disease (31 were smokers, 49 had hypertension, 39 had diabetes, 12 had chronic kidney disease (of whom 4 required hemodialysis), 7 had peripheral artery disease, and 1 had coronary disease (**Table 1**).

Table 1 : Population sample description

	Whole population sample	No cardiovascular risk factor	1 cardiovascular risk factor	>1 cardiovascular risk factor
n	145	53	51	41
Sex ratio M/F	68/77	24/29	25/26	19/22
Age (years)	18 to 88 45 (27-59)	21 to 62 29 (25-47)	18 to 88 49 (34.5-60.5)	18 to 83 85 (41-71)
BMI (kg.m⁻²)	15.30 to 56.00 24.2(21.4-26.5)	16.8 to 36.7 22.5 (20.1-25.0)	15.3 to 41.5 25.7 (22.0-27.4)	17.1 to 56 25.1 (22.1-28.1)
SBP_{osc} (mm Hg)	62 to 223 117 (110-133)	98 to 139 113 (107-121)	90 to 223 121 (111-143)	62 to 215 125 (117-148)
DBP_{osc} (mm Hg)	37 to 108 73 (66-81)	53 to 86 (71 (66-77))	54 to 104 74 (65-84)	37 to 108 78(69-87)
MBP_{osc} (mm Hg)	42-139 93 (77-93)	67-92 82 (74-87)	61 to 139 87 (79-98)	42 to 131 93.5 (83-108)

BMI: body mass index. SBP_{osc}, DBP_{osc}, MBP_{osc}: systolic, diastolic, and mean systemic arterial blood pressure measurement by conventional oscillometry on the right arm. Results are provided as range and median (1st-3rd quartile).

In 19 subjects, one upper limb was not available for measurement (for instance, the arm with the arteriovenous fistula in hemodialysis patients). P_{ad1} measurement was feasible in all subjects. Oscillometry failed in one patient because of arrhythmia. In the whole population sample, none of the measured variable passed normality test except right DBP_{osc}. In subjects without cardiovascular risk factor, all variables passed normality test except age, BMI, right MBP, P_{ad1}, and t_{ad1}. In subjects with one single cardiovascular risk factor, only age, left and right SBP_k, and left and right P_{ad1} passed normality test. In subjects with more than one cardiovascular risk factor, BMI, right SBP_{osc}, and right and left t_{ad1} did not pass normality test. Therefore, pressure values are presented here as median (1st – 3rd quartile) for consistency (**Table 2**).

Table 2 - SBP_{osc} , SBP_K , and P_{ad1} values of right and left brachial artery in the whole population sample.

	Right arm			Left arm		
	P_{ad1}	SBP_K	SBP_{osc}	P_{ad1}	SBP_K	SBP_{osc}
Maximum	217.0	221.0	223.0	190.0	187.0	215.0
75% percentile	137.0	136.0	133.0	135.0	136	136.0
Median	119.0	119.0	117.5	118.0	118.0	116.0
25% percentile	107.0	107.0	109.0	105.0	105	107.0
Minimum	64.0	64.0	62.0	89.0	69.0	68.0
n	140	139	138	132	133	133

P_{ad1} , arm cuff pressure corresponding to the first maximum of the systolic peak foot-to-apex time interval; SBP_K , SBP measured by automatic reading of Korotkoff sounds; SBP_{osc} , SBP measured by conventional oscillometry.

Agreement between P_{ad1} and SBP_K (**fig. 40a**) was close to 0.99 in the whole population sample and in subjects with one or more cardiovascular risk factors, and moderate (on the right side) to substantial (on the left side) in subjects without cardiovascular risk factor (**Table 3**). Agreement between P_{ad1} and SBP_{osc} (**fig. 40b**) and between SBP_K and SBP_{osc} (**fig. 40c**) was generally poor but reached moderate level on the right side in the whole population sample and in subjects with one or more cardiovascular risk factor and on the left side in subjects with one cardiovascular risk factor (**Table 3**).

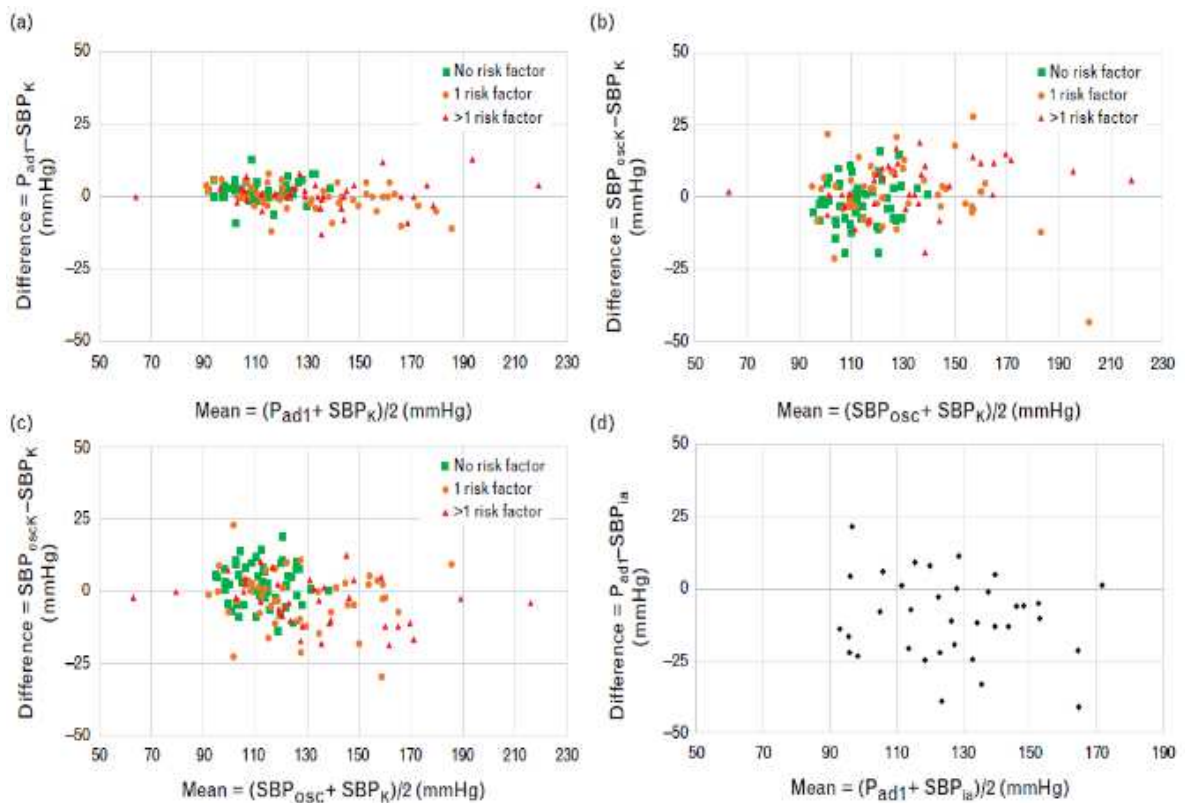


Figure 40 - Bland and Altman plot of SBP measurement by the different techniques (right arm). (a) Systolic peak apex delay technique (P_{ad1}) vs. automatic reading of Korotkoff sounds (SBP_K). (b) Oscillometry (SBP_{IA}) vs. automatic reading of Korotkoff sounds (SBP_K). (c) P_{ad1} vs. oscillometry (SBP_{IA}). (d) P_{ad1} vs. direct intra-arterial measurement (SBP_{IA}). P_{ad1} , arm-cuff pressure corresponding to the first maximum of the systolic peak foot-to-apex time interval; SBP measured by radial artery catheter; SBP_K , SBP measured by the auscultation technique.

Table 3 - Correlations between SBP measured by oscillometry, SBP measured by the auscultation technique, and arm cuff pressure corresponding to the first maximum of the systolic peak foot-to-apex time interval values of SBP

Comparison	Lin CCC ρ_c	Two-sided 95%Confidence Interval	Pearson r^2	Bias (95%Limits of Agreement)
Whole population sample (n = 145)				
Right side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.984	0.977–0.988	0.969	0.83 (-7.60–9.26)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.917	0.886–0.940	0.844	0.90 (-17.62–19.41)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.919	0.888–0.941	0.847	-0.07 (-18.83–18.68)
Left side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.989	0.985–0.992	0.980	-0.30 (-6.24–6.85)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.884	0.841–0.916	0.784	-0.64 (-20.80–22.09)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.882	0.837–0.915	0.776	-0.37 (-22.45–21.72)
Subjects without cardiovascular risk factor (n=53)				
Right side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.939	0.899–0.964	0.910	1.89 (-4.81–8.59)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.755	0.613–0.850	0.585	-1.53 (-16.34–13.28)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.750	0.611–0.844	0.622	3.42 (-10.26–17.09)
Left side				
P_{ad1} vs. Korotkoff	0.953	0.921–0.972	0.916	0.85 (-6.57–8.27)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.654	0.467–0.785	0.438	-1.33 (-20.29–17.63)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.638	0.450–0.772	0.427	2.12 (-17.85–22.08)
Subjects with one cardiovascular risk factor (n=51)				
Right side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.984	0.973–0.990	0.973	-0.24 (-8.75–8.27)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.892	0.819–0.936	0.806	-1.16 (-20.86–23.19)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.896	0.823–0.940	0.806	-1.43 (-23.76–20.90)
Left side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.991	0.984–0.995	0.984	-0.18 (-6.88–6.53)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.933	0.886–0.962	0.890	2.38 (-15.70–20.45)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.936	0.887–0.964	0.886	-2.56 (-20.78–15.67)
Subjects with more than one cardiovascular risk factor (n=41)				
Right side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.985	0.972–0.992	0.972	-0.75 (-9.23–10.73)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.947	0.904–0.972	0.925	-4.11 (-12.47–20.69)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.947	0.901–0.972	0.915	-3.36 (-20.43–13.71)
Left side				
P_{ad1} vs. SBP_K	0.995	0.991–0.997	0.990	0.11 (-4.49–4.72)
SBP_{osc} vs. SBP_K	0.834	0.702–0.911	0.705	1.28 (-26.26–28.82)
P_{ad1} vs. SBP_{osc}	0.829	0.691–0.909	0.696	-1.17 (-29.21–26.87)

LinCCC, concordance correlation coefficient; P_{ad1} , SBP measured by the systolic peak foot-to-apex time interval technique; SBP_K , SBP measured by automatic reading of Korotkoff sounds; SBP_{osc} , SBP measured by conventional oscillometry.

The t_{f-a} value at its first maximum was greater in subjects with one or more than in subjects without cardiovascular risk factor ($p < 0.0001$) (**Table 4**). Linear regression showed a significant correlation of t_{ad1} with SBP_K ($P < 0.0001$, $r^2 = 0.19$ and $P < 0.0001$, $r^2 = 0.12$), but not with DBP_K ($P = 0.11$, $r^2 = 0.07$ and $P = 0.79$, $r^2 = 0.002$), SBP_{osc} ($P < 0.055$, $r^2 = 0.10$ and $P < 0.099$, $r^2 = 0.003$), DBP_{osc} (P

< 0.06 , $r^2 = 0.098$ and $P = 0.53$, $r^2 = 0.012$), and MBP_{osc} ($P < 0.078$, $r^2 = 0.089$ and 0.89 , $r^2 = 0.0007$), respectively, on the right and the left side. ANOVA showed significant differences in right and left t_{ad1} between the CVRF0, CVRF1, and CVRF>1 groups ($p < 0.0001$ for all).

TABLE 4. Foot-to-apex time interval time at which the systolic peak apex delay reaches its first maximum depending on the number of cardiovascular risk factors

Number of Cardiovascular Risk Factors	t_{f-a} (ms) Right arm	t_{f-a} (ms) Left arm
Any	124 (115-215)	126 (115-200)
0	118 (111 – 125)	121 (114 – 126)
1	154 (115 – 234)	149 (114 – 228)
>1	175 (118 – 234)	167 (124 – 227)

Results are provided as median (lower–upper quartile).
 t_{f-a} , systolic peak foot-to-apex time interval.

The second t_{f-a} maximum was present on one or both sides in 11 out of 53, 40 out of 51, and 34 out of 41 subjects respectively without, with one, and with more than one cardiovascular risk factors ($p < 0.0001$). It was present in 6 out of 84 subjects under 50-year-old and in 47 out of 61 subjects 50-year-old or older ($P < 0.0001$; **Fig. 41**). It was present in five out of 41 and 27 out of 43 study participants under 45 years old, and in six out of 12 and 47 out of 49 study participants 50 years old or older, respectively, without and with one or more cardiovascular risk ($P < 0.0001$).

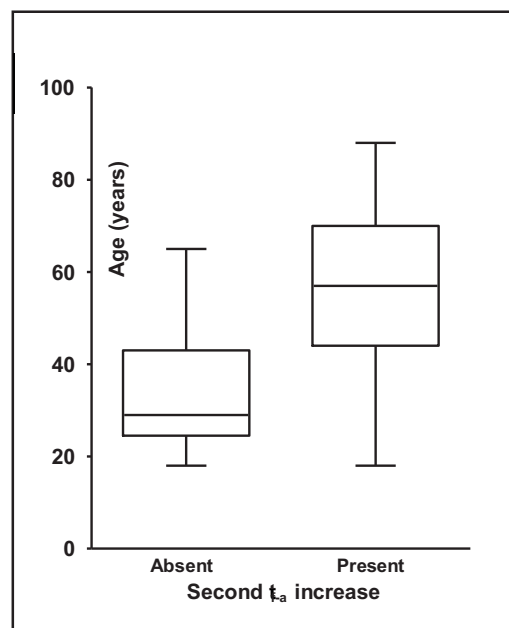


Figure 41 - Age of study participants without or with a second increase of the t_{f-a} . Box and whiskers plots (the box limits are first to third percentile; the horizontal line is the median, the whiskers cover the range). t_{f-a} time from the foot to the apex of the oscillometric waveform systolic peak.

The intra-observer reproducibility study yielded CCC of 0.95 (0.92 – 0.98) for P_{ad1} and 0.94 (0.89 – 0.96) for SBP_K .

In ICU patients, SBP_{IA} , SBP_K , and P_{ad1} were normally distributed. Agreement was moderate between P_{ad1} and SBP_K (**fig. 40d**), but poor between P_{ad1} and SBP_{IA} as well as between SBP_{IA} and SBP_K (**Table 5**).

Table 5 - Comparison between systolic blood pressure measured by the Korotkoff sounds (SBP_K), systolic peak apex delay technique (P_{ad1}), and direct intra-arterial measurement (SBP_{IA}) in ICU patients (n=35)

Comparison	ρ_c	Pearson r^2	95%CI	Bias (95% Limits of Agreement)	Difference (mm Hg) Mean \pm SD
P _{ad1} vs. SBP _{IA}	0.72 (0.54-0.84)	0.80	0.64–0.89	-9.94 (-38.0–18.1)	-9.9 \pm 14.3
SBP _K vs. SBP _{IA}	0.67 (0.47-0.80)	0.77	0.58–0.87	-12.2 (-42.9–18.5)	12.2 \pm 15.7
P _{ad1} vs. SBP _K	0.92 (0.85-0.96)	0.93	0.86–0.96	-2.26 (-14.2–18.7)	2.3 \pm 8.4

CI, confidence interval; P_{ad1}, arm-cuff pressure corresponding to the first maximum of the systolic peak foot-to-apex time interval; SBP_{IA}, SBP measured by radial artery catheter; SBP_K, SBP measured by the auscultation technique; ρ_c , Lin CCC: Lin concordance correlation coefficient (lower and upper two-sided CI).

Discussion

Systolic Pressure Measurement

In all subjects and patients, t_{f-a} showed a maximum whose occurrence during cuff deflation closely corresponded to the first Korotkoff sound, allowing fully automated SBP measurement with almost perfect correlation with the auscultatory technique. Moreover, subjects older and/or with cardiovascular risk factors showed not only a prominent first t_{f-a} increase, but also a second increase that was absent in most younger subjects and in subjects without cardiovascular risk factor. When compared with the auscultatory technique, P_{ad1} yielded much better results than oscillometry.

The arterial wall compliance depends on the transmural pressure, i.e., in this setting, the difference between the intra-arterial blood pressure and the pressure of surrounding tissues, which can be approximated to the cuff-pressure. The transmural pressure is negative, keeping the artery closed, as long as the cuff-pressure remains greater than the intra-arterial pressure. It decreases during cuff deflation and reaches a minimum when the intra-arterial pressure equates the cuff pressure, i.e. at the exact time at which the first Korotkoff sounds occur, with the brachial artery compliance at its maximum. It then becomes positive, the pulse pressure overcoming the cuff pressure. The fact that P_{ad1} also reaches its maximum at this exact time suggests that it is related to the same arterial wall mechanisms and characteristics as Korotkoff sounds.

Our SFATI technique must be compared with others both from the technical and from the performance point of view.

Technical Comparison

Conventional oscillometry relies on the OMWE amplitude and shape, considering that its maximum amplitude corresponds to MBP and using coefficients or algorithms (that can be quite different from one device to the other) to estimate SBP and DBP. Approximating the OMWE along line(s) of best fit, or using a probabilistic approach, have been proposed to improve this estimation⁽¹⁴⁴⁾. Using the OMWE derivative allows avoiding empirical coefficients but is still prone to artifacts. Neural networks have also been used to learn from large datasets to separately estimate SBP and DBP, or to extract the characteristic features of the OMWE⁽¹⁴⁴⁾. Mathematical models have been built as a basis for new algorithms tracking the effects of cuff pressure on transmural pressure, depending on arterial wall biomechanics and blood pressure. These models allow developing better algorithms but still rely on a limited set of actually measured data⁽¹⁴⁴⁾.

The oscillometric waveform itself conveys hemodynamic information⁽¹⁰⁷⁾, whereas the OMWE is prone to artifacts and multiple influences^(91,145,88,9). Mafi et al⁽⁷³⁾⁽⁶⁹⁾, looked at the pulse pressure waveform modulation and the maximum upslope of the systolic peak to improve NIBP. Some authors investigated the advantages of simultaneously recording ECG. Its first benefit is to get additional information, especially the pulse arrival time (PAT), which is inversely correlated with arterial wall stiffness. Ahmad et al⁽⁸⁰⁾ showed that PAT follows the same pattern as OMWE during cuff deflation, and can be used conjointly to improve SBP and DBP estimation.

Our SFATI technique does not rely on the OMWE and MBP determination but on the time-domain analysis of the pulse waveform for immediate SBP assessment. It appears intrinsically different of all previously published approaches, although it is in line with the works of Forouzanfar et al.⁽¹⁴⁴⁾ or Mafi et al.⁽⁷³⁾ and may be related to PAT and pulse transit time studies⁽⁸⁰⁾.

Performance Comparison

Comparison with the auscultatory technique is required for validation of oscillometric devices, but results, when published, are generally reported as required to meet the international ISO standard (the mean value of the difference between oscillometric and auscultatory measurements repeated at least 3 times in each subject must be within ± 5 mm Hg with a SD < 8 mm Hg) ([International Standard ISO 81060-2:2013](#)) rather than as CCC. Auscultation is typically performed by two independent observers listening from the same stethoscope bell. Compared to Korotkoff sounds, oscillometry tends to overestimate SBP and underestimate DBP⁽¹⁴⁶⁾ or yield variable results⁽⁶⁶⁾⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ but has been reported to overestimate both SBP and DBP in subjects with increased arterial wall stiffness⁽⁹¹⁾. Landgraf et al⁽¹⁴⁹⁾ observed that discrepancies between oscillometry and auscultation were greater in older subjects.

Given the multitude of available oscillometric devices, their constant evolution, and the fact that they use undisclosed algorithm, generalization is impossible and a given study only allows conclusions about the sole devices it compares⁽¹⁵⁰⁾. We used a widely used and validated oscillometric device, but our comparison results apply only to this specific device and cannot be extrapolated to oscillometry as a whole. Nevertheless, in a relatively large and diverse population sample, our SFATI technique yielded unparalleled correlation with Korotkoff sounds for SBP measurement, particularly in elderly subjects and/or subjects with cardiovascular risk factors or diseases. This is fortunate, since medical devices are expected to provide reliable results not only in healthy subjects but also and above all in patients.

In ICU patients, P_{ad1} showed poor (minimally better than Korotkoff sounds) correlation with direct intra-arterial measurement. Auscultation as well as oscillometry are known to be poorly correlated with direct intra-arterial blood pressure measurement. Auscultation underestimated SBP and overestimated DBP⁽⁶⁴⁾, whereas oscillometry underestimated SBP and either over- or underestimated DBP in lean and overweight critically-ill patients^(64,151,152). In 301 patients, Mireles et al. reported Pearson r values of 0.68, 0.67, and 0.62 when comparing oscillometric to intra-arterial measurement of SBP, DBP, and MBP, respectively⁽¹³¹⁾. Comparing auscultation and oscillometry to intra-arterial blood pressure in 50 ICU patients, Ribezzo et al. also reported poor agreement, especially for SBP, with a Pearson r ranging from 0.82 to 0.88⁽¹²³⁾.

Such differences between direct intra-arterial measurement and either auscultation or oscillometry should not be surprising, since the former measures blood pressure itself whereas the latter only indirectly assess its buckling effects on the arterial wall and the resulting flow disturbance.

In other words, non-invasive measurements are mediated by the arterial wall, and, as such, depend on its biomechanics.

Our results in ICU patients did not yield better correlation between oscillometry and intra-arterial measurement than reported in the literature, but P_{ad1} was still closely correlated to SBP_K . This confirms that the first t_{f-a} increase during cuff deflation shares common mechanisms with the production of Korotkoff sounds and arterial wall motion. As such, it should be affected by changes in arterial wall stiffness, which our results indeed suggested.

SFATI and the arterial wall

In our study, older subjects and subjects with cardiovascular risk factors or disease not only showed a prominent first t_{f-a} increase, but also showed a second increase that was absent in most younger subjects and in subjects without cardiovascular risk factor or disease. This second t_{f-a} increase is probably related to distal pulse wave reflection, since it occurs when the brachial artery remains open during a larger part of the cardiac cycle, and is prominent in older subjects and subjects with cardiovascular risk factors in whom distal wave reflection is known to be increased. Cuff inflation reduces the brachial artery transmural pressures, which slows down and dampens the pulse wave. At lower cuff pressure, the pulse wave succeeds reaching the distal part of the cuff and propagates downstream, allowing distal reflection to occur and prolong the systolic peak.

Forouzanfar et al mathematically modeled the pulse transit time (PTT) as a function of the arterial lumen changes under the cuff and showed that it can be used for a coefficient-free assessment of SBP, MBP, and DBP⁽¹⁴⁴⁾. Also using a mathematical model, Liu et al demonstrated that calculating SBP and DBP from the oscillometric envelope with fixed ratios measurement produces errors that increase when the arterial wall stiffens and/or the pulse pressure increases⁽¹³⁰⁾. Differences between oscillometric and auscultatory blood pressure measurements are indeed greater in subjects with increased arterial wall stiffness⁽⁹¹⁾, and have been proposed as an indicator of arterial stiffness, predictive of coronary lesions⁽⁹²⁾. It is therefore all the more interesting that our technique yielded its best correlation with Korotkoff sounds in older subjects and in subjects with cardiovascular risk factors.

The t_{f-a} changes we observed were significantly related to age and cardiovascular risk factors. This is another clue pointing at the arterial wall biomechanics as involved in both Korotkoff sounds and t_{f-a} changes. The relationship between t_{f-a} and arterial wall stiffness deserves further clinical investigation.

Limitations

Although we referred to the ISO validation procedure for oscillometric devices, we did not fulfill all of its requirements, especially regarding the distribution of limb circumference in the population sample. On the other hand, our sample was greater than the required number of subjects (180 vs. 85). Instead of asking two independent observers to listen to Korotkoff sounds, we used an electronic stethoscope, thus allowing automatic reading and providing objective records. Cuff deflation was manually controlled, at a 2 to 3 mmHg/s rate, and should be automatic and linear for greater convenience in routine clinical practice. We used a validated, widely available automatic oscillometric device for comparison, but the SFATI and oscillometric measurements, although performed during the same session, were not strictly simultaneous, which may partly explain the differences we observed, due to blood pressure variability. Nevertheless, repeated P_{ad1} as well as SBP_K measurements during the same session showed substantial reproducibility. Anyhow, since current oscillometric devices often use undisclosed algorithms and are not standardized, we cannot generalize our findings⁽¹⁵⁰⁾.

In ICU patients, we performed NIBP measurement at the arm whereas intra-arterial measurement was performed *via* a radial artery catheter on the contralateral side, which may also explain a difference. Nevertheless, this would have resulted in a systematic bias, which was not apparent in our study.

Conclusion and Perspectives

Using time-domain analysis of the pulse pressure waveform instead of the amplitude of the oscillometric envelope, we designed SFATI, an innovative, straightforward, fully automated method for the measurement (rather than estimation) of systolic blood pressure, obtaining almost perfect correlation with Korotkoff sounds. This easily implemented SFATI algorithm can be used as a complement of the algorithms currently used for MBP assessment and would overcome the main limitation of current oscillometric devices by providing accurate SBP results and allowing their long awaited standardization. We are now looking forward for the independent replication of our study and further investigation of its potential interest for the assessment of the arterial wall biomechanics.

Références

1. Korotkov, N. S. *Concerning the problem of the methods of blood pressure measurement.* **J.Hypertens.** 2005;23:5-
2. Daskalopoulou, S. S., Rabi, D. M., Zarnke, K. B., Dasgupta, K., Nerenberg, K., Cloutier, L., Gelfer, M., Lamarre-Cliche, M., Milot, A., Bolli, P., McKay, D. W., Tremblay, G., McLean, D., Tobe, S. W., Ruzicka, M., Burns, K. D., Vallee, M., Ramesh Prasad, G. V., Lebel, M., Feldman, R. D., Selby, P., Pipe, A., Schiffrin, E. L., McFarlane, P. A., Oh, P., Hegele, R. A., Khara, M., Wilson, T. W., Brian, Penner S., Burgess, E., Herman, R. J., Bacon, S. L., Rabkin, S. W., Gilbert, R. E., Campbell, T. S., Grover, S., Honos, G., Lindsay, P., Hill, M. D., Coutts, S. B., Gubitz, G., Campbell, N. R., Moe, G. W., Howlett, J. G., Boulanger, J. M., Prebtani, A., Larochelle, P., Leiter, L. A., Jones, C., Ogilvie, R. I., Woo, V., Kaczorowski, J., Trudeau, L., Petrella, R. J., Hiremath, S., Stone, J. A., Drouin, D., Lavoie, K. L., Hamet, P., Fodor, G., Gregoire, J. C., Fournier, A., Lewanczuk, R., Dresser, G. K., Sharma, M., Reid, D., Benoit, G., Feber, J., Harris, K. C., Poirier, L., and Padwal, R. S. *The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension.* **Can.J Cardiol.** 2015;31:549-568.
3. Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., Flack, J. M., Carter, B. L., Materson, B. J., Ram, C. V., Cohen, D. L., Cadet, J. C., Jean-Charles, R. R., Taler, S., Kountz, D., Townsend, R. R., Chalmers, J., Ramirez, A. J., Bakris, G. L., Wang, J., Schutte, A. E., Bisognano, J. D., Touyz, R. M., Sica, D., and Harrap, S. B. *Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.* **J Clin.Hypertens.(Greenwich.)** 2014;16:14-26.
4. Campbell, N. R., Berbari, A. E., Cloutier, L., Gelfer, M., Kenerson, J. G., Khalsa, T. K., Lackland, D. T., Lemogoum, D., Mangat, B. K., Mohan, S., Myers, M. G., Niebylski, M. L., O'Brien, E., Stergiou, G. S., Velga, E. V., and Zhang, X. H. *Policy statement of the world hypertension league on noninvasive blood pressure measurement devices and blood pressure measurement in the clinical or community setting.* **J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)** 2014;16:320-322.
5. A'Court, C., Stevens, R., Sanders, S., Ward, A., McManus, R., and Heneghan, C. *Type and accuracy of sphygmomanometers in primary care: a cross-sectional observational study.* **Br.J.Gen.Pract.** 2011;61:e598-e603.
6. Myers, M. G., Godwin, M., Dawes, M., Kiss, A., Tobe, S. W., Grant, F. C., and Kaczorowski, J. *Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial.* **BMJ** 2011;342:d286-
7. Myers, M. G., Godwin, M., Dawes, M., Kiss, A., Tobe, S. W., and Kaczorowski, J. *Conventional versus automated measurement of blood pressure in the office (CAMBO) trial.* **Fam.Pract.** 2012;29:376-382.
8. Sims, A. J., Menes, J. A., Bousfield, D. R., Reay, C. A., and Murray, A. *Automated non-invasive blood pressure devices: are they suitable for use?* **Blood Press Monit.** 2005;10:275-281.
9. de Greeff, A. and Shennan, A. *Blood pressure measuring devices: ubiquitous, essential but imprecise.* **Expert.Rev.Med.Devices** 2008;5:573-579.
10. Stergiou, G. S., Karpettas, N., Atkins, N., and O'Brien, E. *Impact of applying the more stringent validation criteria of the revised European Society of Hypertension International Protocol 2010 on earlier validation studies.* **Blood Press Monit.** 2011;16:67-73.

11. Graves, J. W. *A survey of validated automated home blood pressure monitors available for the Internet shopper.* **Blood Press Monit.** 2005;10:103-107.
12. Rodbard, S. and Robbins, A. S. *The components of the Korotkoff sounds.* **Am Heart J** 1967;74:278-282.
13. Pickering, T. G., Hall, J. E., Appel, L. J., Falkner, B. E., Graves, J. W., Hill, M. N., Jones, D. H., Kurtz, T., Sheps, S. G., and Roccella, E. J. *Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee.* **J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)** 2005;7:102-109.
14. Allen, J., Gehrke, T., O'Sullivan, J. J., King, S. T., and Murray, A. *Characterization of the Korotkoff sounds using joint time-frequency analysis.* **Physiol Meas.** 2004;25:107-117.
15. Franx, A., van der Post, J. A., van Montfrans, G. A., Bruinse, H. W., and Visser, G. H. *The fourth sound of Korotkoff in pregnancy: a myth?* **Lancet** 1996;347:841-
16. Greatorex, C. A. *Instrumentation for the measurement of blood pressure and flow.* **Phys.Technol.** 1982;13:44-49.
17. Erlanger, J. *The relation of longitudinal tension of an artery to the preanacrotic (breaker) phenomenon.* **Am Heart J** 1940;19:107-127.
18. Erlanger, J. *Prefatory chapter : A physiologist reminisces.* **Annu.Rev.Physiol.** 1964;26:1-15.
19. Bramwell, C. *The arterial pulse in health and disease.* **Lancet** 1937;230:366-371.
20. Bramwell, C. *Blood pressure and its estimation - The Korotkoff sounds.* **Lancet** 1940;235:184-188.
21. BRUNS, D. L. *A general theory of the causes of murmurs in the cardiovascular system.* **Am J Med.** 1959;27:360-374.
22. Meisner, R. F. and RUSHMER, R. F. *Production of sounds in distensible tubes.* **Circ.Res.** 1963;12:651-658.
23. Anliker, M. and Raman, K. R. *Korotkoff sounds at diastole - A phenomenon of dynamic instability of fluid-filled shells.* **Int.J.Solid Structures** 1966;2:467-491.
24. McCutcheon, E. P. and RUSHMER, R. F. *Korotkoff sounds. An experimental critique.* **Circ.Res.** 1967;20:149-161.
25. Gupta, R., Miller, J. W., Yoganathan, A. P., Udwadia, F. E., Corcoran, W. H., and Kim, B. M. *Spectral analysis of arterial sounds: a noninvasive method of studying arterial disease.* **Med.Biol.Eng** 1975;13:700-705.
26. Conrad, W. A., McQueen, D. M., and Yellin, E. L. *Steady pressure flow relations in compressed arteries: possible origin of Korotkoff sounds.* **Med.Biol.Eng Comput.** 1980;18:419-426.
27. Bramwell and Hill, A. V. *The velocity of the pulse wave in man.* **Proc.R.Soc.Lond.B.** 1922;93:298-306.
28. Gosse, P., Guillo, P., Ascher, G., and Clementy, J. *Assessment of arterial distensibility by monitoring the timing of Korotkoff sounds.* **Am J Hypertens.** 1994;7:228-233.
29. Turkmen, A. and Ider, Y. Z. *Model based analysis of the variation in Korotkoff sound onset time during exercise.* **Physiol Meas.** 2001;22:433-445.

30. Brookman, B. J., Jr., Dalton, C., and Geddes, L. A. *The relationship between vessel-wall elasticity and Korotkoff-sound frequency.* **Med.Biol.Eng** 1970;8:149-158.
31. O'Sullivan, J., Allen, J., and Murray, A. *A clinical study of the Korotkoff phases of blood pressure in children.* **J Hum.Hypertens.** 2001;15:197-201.
32. Blank, S. G., West, J. E., Muller, F. B., Pecker, M. S., Laragh, J. H., and Pickering, T. G. *Characterization of auscultatory gaps with wideband external pulse recording.* **Hypertension** 1991;17:225-233.
33. Frech, T. M., Penrod, J., Battistone, M. J., Sawitzke, A. D., and Stults, B. M. *The prevalence and clinical correlates of an auscultatory gap in systemic sclerosis patients.* **Int.J Rheumatol.** 2012;2012:590845-
34. Blank, S. G., West, J. E., Muller, F. B., Cody, R. J., Harshfield, G. A., Pecker, M. S., Laragh, J. H., and Pickering, T. G. *Wideband external pulse recording during cuff deflation: a new technique for evaluation of the arterial pressure pulse and measurement of blood pressure.* **Circulation** 1988;77:1297-1305.
35. Sykes, D. A., McCarty, K., Mulkerrin, E., Fisher, D. J., and Woodcock, J. P. *Correlation between Korotkoff's sounds and ultrasonics of the brachial artery in healthy and normotensive subjects.* **Clin.Phys.Physiol Meas.** 1991;12:327-331.
36. Dietz, U. and Belz, G. G. *Low frequency arterial wall movements for indirect blood pressure measurement in man. Validation of a method for non-invasive assessment of blood pressure under the influence of isoprenaline and angiotensin.* **Arzneimittelforschung.** 1991;41:557-562.
37. Rodbard, S. *The significance of the intermediate Korotkoff sounds.* **Circulation** 1953;8:600-604.
38. Tavel, M. E., Faris, J., Nasser, W. K., Feigebaum, H., and Fisch, C. *Korotkoff sounds. Observations on pressure-pulse changes underlying their formation.* **Circulation** 1969;39:465-474.
39. Lange, R. L. and Hecht, H. H. *Genesis of pistol-shot and Korotkoff sounds.* **Circulation** 1958;18:975-978.
40. Brower, R. W. and Scholten, C. *Experimental evidence on the mechanism for the instability of flow in collapsible vessels.* **Med.Biol.Eng** 1975;13:839-845.
41. O'Rourke, M. F. *The arterial pulse in health and disease.* **Am Heart J** 1971;82:687-702.
42. O'Rourke, M. F. and Hashimoto, J. *Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective.* **J Am Coll.Cardiol.** 2007;50:1-13.
43. Mohiuddin, M. W., Rihani, R. J., Laine, G. A., and Quick, C. M. *Increasing pulse wave velocity in a realistic cardiovascular model does not increase pulse pressure with age.* **Am J Physiol Heart Circ.Physiol** 2012;303:H116-H125.
44. Quick, C. M., Berger, D. S., and Noordergraaf, A. *Constructive and destructive addition of forward and reflected arterial pulse waves.* **Am J Physiol Heart Circ.Physiol** 2001;280:H1519-H1527.
45. Rabbany, S. Y., Drzewiecki, G. M., and Noordergraaf, A. *Peripheral vascular effects on auscultatory blood pressure measurement.* **J.Clin.Monit.** 1993;9:9-17.
46. Bertram, C. D. *Unstable equilibrium behaviour in collapsible tubes.* **J Biomech.** 1986;19:61-69.
47. Venet, R., Miric, D., Pavie, A., and Lacheheb, D. *Korotkoff sound: the cavitation hypothesis.* **Med.Hypotheses** 2000;55:141-146.

48. Linden, W. and Zimmermann, B. *Comparative accuracy of two new electronic devices for the noninvasive determination of blood pressure*. **Biofeedback Self Regul.** 1984;9:229-239.
49. Jazbinsek, V., Luznik, J., Mieke, S., and Trontelj, Z. *Influence of different presentations of oscillometric data on automatic determination of systolic and diastolic pressures*. **Ann.Biomed.Eng** 2010;38:774-787.
50. Liu, C., Zheng, D., Griffiths, C., and Murray, A. *Oscillometric Waveform Difference between Cuff Inflation and Deflation during Blood Pressure Measurement*. **Computing in Cardiology** 2014;41:849-852.
51. Lawrence, C. *Physiological apparatus in the Wellcome Museum. 1. The Marey sphygmograph*. **Med.Hist** 1978;22:196-200.
52. Marey, E. J. *Physiologie Expérimentale - Travaux du laboratoire de M. Marey*. 1876;
53. Tiffeneau, M. *Souvenirs du le Professeur V. Pachon*. **Semaine du Clinicien** 1939;1939:145-148.
54. Halls Dally, D. F. *Pachon's sphygmo-oscillometer and its use in the determination of blood pressure with notes on the theory of oscillations*. **The Lancet** 1911;680-682.
55. Thien, T., Adiyaman, A., Staessen, J. A., and Deinum, J. *Blood pressure measurement in the year 2008: revival of oscillometry?* **Neth.J.Med.** 2008;66:453-456.
56. Ramsey, M., III. *Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure*. **Med.Biol.Eng Comput.** 1979;17:11-18.
57. Ramsey, M., III. *Blood pressure monitoring: automated oscillometric devices*. **J.Clin.Monit.** 1991;7:56-67.
58. Gravlee, G. P. and Brockschmidt, J. K. *Accuracy of four indirect methods of blood pressure measurement, with hemodynamic correlations*. **J.Clin.Monit.** 1990;6:284-298.
59. Pessenhofer, H. *Single cuff comparison of two methods for indirect measurement of arterial blood pressure: standard auscultatory method versus automatic oscillometric method*. **Basic Res.Cardiol.** 1986;81:101-109.
60. Ng, K. G. and Small, C. F. *Changes in oscillometric pulse amplitude envelope with cuff size: implications for blood pressure measurement criteria and cuff size selection*. **J.Biomed.Eng** 1993;15:279-282.
61. Stolt, M., Sjonell, G., Astrom, H., and Hansson, L. *Factors affecting the validity of the standard blood pressure cuff*. **Clin.Physiol** 1993;13:611-620.
62. Ringrose, J., Millay, J., Babwick, S. A., Neil, M., Langkaas, L. A., and Padwal, R. *Effect of overcuffing on the accuracy of oscillometric blood pressure measurements*. **J.Am.Soc.Hypertens.** 2015;9:563-568.
63. Graettinger, W. F., Lipson, J. L., Cheung, D. G., and Weber, M. A. *Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements*. **Am.Heart J.** 1988;116:1155-1160.
64. Davis, R. F. *Clinical comparison of automated auscultatory and oscillometric and catheter-transducer measurements of arterial pressure*. **J.Clin.Monit.** 1985;1:114-119.

65. Zheng, D., Di Marco, L. Y., and Murray, A. *Effect of respiration on Korotkoff sounds and oscillometric cuff pressure pulses during blood pressure measurement.* **Med.Biol.Eng Comput.** 2014;52:467-473.
66. Stergiou, G. S., Lourida, P., Tzamouranis, D., and Baibas, N. M. *Unreliable oscillometric blood pressure measurement: prevalence, repeatability and characteristics of the phenomenon.* **J.Hum.Hypertens.** 2009;23:794-800.
67. Posey, J. A., Geddes, L. A., Williams, H., and Moore, A. G. *The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. 1.* **Cardiovasc.Res.Cent.Bull.** 1969;8:15-25.
68. Geddes, L. A., Voelz, M., Combs, C., Reiner, D., and Babbs, C. F. *Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure.* **Ann.Biomed.Eng** 1982;10:271-280.
69. Mafi, M., Rajan, S., Bolic, M., Groza, V. Z., and Dajani, H. R. *Blood pressure estimation using maximum slope of oscillometric pulses.* **Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.** 2012;2012:3239-3242.
70. Ball-Ilovera, A., Del Rey, R., Ruso, R., Ramos, J., Batista, O., and Niubo, I. *An experience in implementing the oscillometric algorithm for the noninvasive determination of human blood pressure.* **Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE** 2003;14:3173-3175.
71. Sapinski, A. *Standard algorithm of blood-pressure measurement by the oscillometric method.* **Med.Biol.Eng Comput.** 1992;30:671-
72. Forouzanfar, M., Dajani, H. R., Groza, V. Z., Bolic, M., Rajan, S., and Batkin, I. *Oscillometric Blood Pressure Estimation: Past, Present, and Future.* **IEEE Reviews in Biomedical Engineering** 2015;8:44-63.
73. Mafi, M., Rajan, S., Bolic, M., Groza, V. Z., and Dajani, H. R. *Blood pressure estimation using oscillometric pulse morphology.* **Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.** 2011;2011:2492-2496.
74. Hsiao, F.J. and Hung, C. C. *Noninvasive Blood Pressure Analysis using Empirical Mode Decomposition (EMD) - Based Oscillometric Method.* **Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 2010 3rd International Conference** 2010;7:973-977.
75. Barbe, K., Kurylyak, Y., and Lamonaca, F. *Logistic ordinal regression for the calibration of oscillometric bloodpressure monitors.* **Biomedical Signal Processing and Control** 2014;11:89-96.
76. Babbs, C. F. *Oscillometric measurement of systolic and diastolic blood pressures validated in a physiologic mathematical model.* **Biomed.Eng Online.** 2012;11:56-
77. Forouzanfar, M., Dajani, H. R., Groza, V. Z., and Bolic, M. *Model-based oscillometric blood pressure estimation.* **IEEE Int.Symp.Medical Measurements and Applications (MeMeA'14)** 2014;443-448.
78. Drzewiecki, G., Hood, R., and Apple, H. *Theory of the oscillometric maximum and the systolic and diastolic detection ratios.* **Ann.Biomed.Eng** 1994;22:88-96.
79. Sapinski, A. *Standard algorithm for blood pressure measurement by sphygmo-oscillographic method.* **Med.Biol.Eng Comput.** 1996;34:82-83.
80. Ahmad, S., Chen, S., Soueidan, K., Batkin, I., Bolic, M., Dajani, H., and Groza, V. *Electrocardiogram-assisted blood pressure estimation.* **IEEE Trans.Biomed.Eng** 2012;59:608-618.

81. Sharir, T., Marmor, A., Ting, C. T., Chen, J. W., Liu, C. P., Chang, M. S., Yin, F. C., and Kass, D. A. *Validation of a method for noninvasive measurement of central arterial pressure.* **Hypertension** 1993;21:74-82.
82. Forouzanfar, M., Dajani, H. R., Groza, V. Z., and Bolic, M. Rajan S. *Feature-Based Neural Network Approach for Oscillometric Blood Pressure Estimation.* **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement** 2011;60:2786-2796.
83. Chen, S., Bolic, M., Groza, V. Z., Dajani, H. R., Batkin, I., and Rajan, S. *Extraction of Breathing Signal and Suppression of Its Effects in Oscillometric Blood Pressure Measurement.* **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement** 2011;60:1741-1750.
84. Al-Jumaily, A. M., Lan, H., and Stergiopoulos, N. *Brachial artery waveforms for automatic blood pressure measurement.* **Journal of Biomechanics** 2013;46:506-510.
85. Van Moer, W., Lauwers, L., Schoors, D., and Barbe, K. *Linearizing Oscillometric Blood-Pressure Measurements: (Non)Sense?* **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement** 2011;60:1267-1275.
86. Hirata, K., Kawakami, M., and O'Rourke, M. F. *Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov.* **Circ.J.** 2006;70:1231-1239.
87. Park, M. K., Menard, S. W., and Yuan, C. *Comparison of blood pressure in children from three ethnic groups.* **Am J Cardiol.** 2001;87:1305-1308.
88. Skirton, H., Chamberlain, W., Lawson, C., Ryan, H., and Young, E. *A systematic review of variability and reliability of manual and automated blood pressure readings.* **J Clin.Nurs.** 2011;20:602-614.
89. Whincup, P. H., Bruce, N. G., Cook, D. G., and Shaper, A. G. *The Dinamap 1846SX automated blood pressure recorder: comparison with the Hawksley random zero sphygmomanometer under field conditions.* **J Epidemiol.Community Health** 1992;46:164-169.
90. van Ittersum, F. J., Wijering, R. M., Lambert, J., Donker, A. J., and Stehouwer, C. D. *Determinants of the limits of agreement between the sphygmomanometer and the SpaceLabs 90207 device for blood pressure measurement in health volunteers and insulin-dependent diabetic patients.* **J.Hypertens.** 1998;16:1125-1130.
91. van Popele, N. M., Bos, W. J., de Beer, N. A., van Der Kuip, D. A., Hofman, A., Grobbee, D. E., and Witteman, J. C. *Arterial stiffness as underlying mechanism of disagreement between an oscillometric blood pressure monitor and a sphygmomanometer.* **Hypertension** 2000;36:484-488.
92. El Tahlawi, M., Abdelbaset, M., Gouda, M., and Hussein, I. *Can we predict the presence of coronary lesions from blood pressure measurement? A new clinical method.* **Hypertens.Res.** 2015;38:260-263.
93. Amoores, J. N., Lemesre, Y., Murray, I. C., Mieke, S., King, S. T., Smith, F. E., and Murray, A. *Automatic blood pressure measurement: the oscillometric waveform shape is a potential contributor to differences between oscillometric and auscultatory pressure measurements.* **J.Hypertens.** 2008;26:35-43.
94. Daochai, S., Sroykham, W., Kajornpredanon, Y., and Apaiwongse, C. *Non-invasive blood pressure measurement: Auscultatory method versus Oscillometric method.* **BMEiCON-2011** 2011;221-224.

95. Davis, G. K., Roberts, L. M., Mangos, G. J., and Brown, M. A. *Comparisons of auscultatory hybrid and automated sphygmomanometers with mercury sphygmomanometry in hypertensive and normotensive pregnant women: parallel validation studies.* **J.Hypertens.** 2015;33:499-505.
96. Natarajan, P., Shennan, A. H., Penny, J., Halligan, A. W., de Swiet M., and Anthony, J. *Comparison of auscultatory and oscillometric automated blood pressure monitors in the setting of preeclampsia.* **Am.J.Obstet.Gynecol.** 1999;181:1203-1210.
97. Flynn, J. T., Pierce, C. B., Miller, E. R., III, Charleston, J., Samuels, J. A., Kupferman, J., Furth, S. L., and Warady, B. A. *Reliability of resting blood pressure measurement and classification using an oscillometric device in children with chronic kidney disease.* **J.Pediatr.** 2012;160:434-440.
98. Midgley, P. C., Wardhaugh, B., Macfarlane, C., Magowan, R., and Kelnar, C. J. *Blood pressure in children aged 4-8 years: comparison of Omron HEM 711 and sphygmomanometer blood pressure measurements.* **Arch.Dis.Child** 2009;94:955-958.
99. Vidal, E., Murer, L., and Matteucci, M. C. *Blood pressure measurement in children: which method? which is the gold standard.* **J.Nephrol.** 2013;26:986-992.
100. Anastas, Z. M., Jimerson, E., and Garolis, S. *Comparison of noninvasive blood pressure measurements in patients with atrial fibrillation.* **J.Cardiovasc.Nurs.** 2008;23:519-524.
101. Balestrieri, E., Daponte, P., and Rapuano, S. *Open Questions on Unified Approach for Calibration of Oscillometric Blood Pressure Measurement Devices.* **MeMeA 2009 - International Workshop on Medical Measurements and Applications** 2009;206-211.
102. O'Brien, E., Atkins, N., Stergiou, G., Karpettas, N., Parati, G., Asmar, R., Imai, Y., Wang, J., Mengden, T., and Shennan, A. *European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults.* **Blood Press Monit.** 2010;15:23-38.
103. Sapinski, A. *Standard algorithm for oscillometric blood pressure measurement.* **Biomed.Instrum.Technol.** 1992;26:442-443.
104. Ng, K. G. and Small, C. F. *Survey of automated noninvasive blood pressure monitors.* **J Clin.Eng** 1994;19:452-475.
105. Sims, A. J., Reay, C. A., Bousfield, D. R., Menes, J. A., and Murray, A. *Oscillometric blood pressure devices and simulators: measurements of repeatability and differences between models.* **J Med.Eng Technol.** 2005;29:112-118.
106. Gersak, G., Zemva, A., and Drnovsek, J. *A procedure for evaluation of non-invasive blood pressure simulators.* **Med.Biol.Eng Comput.** 2009;47:1221-1228.
107. Avolio, A. P., Butlin, M., and Walsh, A. *Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis--their role in enhancing cardiovascular assessment.* **Physiol Meas.** 2010;31:R1-47.
108. O'Rourke, M. F., Staessen, J. A., Vlachopoulos, C., Duprez, D., and Plante, G. E. *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values.* **Am.J.Hypertens.** 2002;15:426-444.
109. Nichols, W. W., Denardo, S. J., Wilkinson, I. B., McEniery, C. M., Cockcroft, J., and O'Rourke, M. F. *Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform.* **J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)** 2008;10:295-303.
110. McEniery, C. M., Yasmin, McDonnell, B., Munnerly, M., Wallace, S. M., Rowe, C. V., Cockcroft, J. R., and Wilkinson, I. B. *Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II.* **Hypertension** 2008;51:1476-1482.

111. Karamanoglu, M., O'Rourke, M. F., Avolio, A. P., and Kelly, R. P. *An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man.* **Eur.Heart J** 1993;14:160-167.
112. Cheng, H. M., Lang, D., Tufanaru, C., and Pearson, A. *Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis.* **Int.J Cardiol.** 2013;167:1867-1876.
113. Horvath, I. G., Nemeth, A., Lenkey, Z., Alessandri, N., Tufano, F., Kis, P., Gaszner, B., and Cziraki, A. *Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity.* **J Hypertens.** 2010;28:2068-2075.
114. Baulmann, J., Schillings, U., Rickert, S., Uen, S., Dusing, R., Illyes, M., Cziraki, A., Nickering, G., and Mengden, T. *A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods.* **J Hypertens.** 2008;26:523-528.
115. Hwang, M. H., Yoo, J. K., Kim, H. K., Hwang, C. L., Mackay, K., Hemstreet, O., Nichols, W. W., and Christou, D. D. *Validity and reliability of aortic pulse wave velocity and augmentation index determined by the new cuff-based SphygmoCor Xcel.* **J.Hum.Hypertens.** 2014;28:475-481.
116. Sunbul, M., Tigen, K., Ozen, G., Durmus, E., Kivrak, T., Cincin, A., Kepez, A., Atas, H., Direskeneli, H., and Basaran, Y. *Evaluation of arterial stiffness and hemodynamics by oscillometric method in patients with systemic sclerosis.* **Wien.Klin.Wochenschr.** 2013;125:461-466.
117. Butlin, M., Qasem, A., and Avolio, A. P. *Estimation of central aortic pressure waveform features derived from the brachial cuff volume displacement waveform.* **Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.** 2012;2012:2591-2594.
118. Komine, H., Asai, Y., Yokoi, T., and Yoshizawa, M. *Non-invasive assessment of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement.* **Biomed.Eng Online.** 2012;11:6-
119. Naidu, M. U., Reddy, B. M., Yashmaina, S., Patnaik, A. N., and Rani, P. U. *Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique: a pilot study.* **Biomed.Eng Online.** 2005;4:49-
120. Triboulet, J., Nasr, E., Poignet, P., Dombre, E., and Dauzat, M. *Evaluation of the influence of probe pressure on the B-mode ultrasound measurement of arterial diameter.* **Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.** 2006;1:3831-3835.
121. Veye, F., Mestre, S., Berron, N., Perez-Martin, A., and Triboulet, J. *Evaluation of lower limb vein biomechanical properties and the effects of compression stockings, with an instrumented ultrasound probe.* **Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.** 2014;2014:74-77.
122. de Greeff A. and Shennan, A. *Blood pressure measuring devices: ubiquitous, essential but imprecise.* **Expert.Rev.Med.Devices** 2008;5:573-579.
123. Ribezzo, S., Spina, E., Di, Bartolomeo S., and Sanson, G. *Noninvasive techniques for blood pressure measurement are not a reliable alternative to direct measurement: a randomized crossover trial in ICU.* **ScientificWorldJournal.** 2014;2014:353628-
124. Cavallini, M. C., Roman, M. J., Blank, S. G., Pini, R., Pickering, T. G., and Devereux, R. B. *Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients.* **Ann.Intern.Med.** 1996;124:877-883.
125. Beevers, G., Lip, G. Y., and O'Brien, E. *ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II- conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement.* **BMJ** 2001;322:1043-1047.

126. White, W. B., Susser, W., James, G. D., Marra, L., McCabe, E. J., Pickering, T. G., and Streeten, D. H. *Multicenter assessment of the QuietTrak ambulatory blood pressure recorder according to the 1992 AAMI guidelines.* **Am.J.Hypertens.** 1994;7:509-514.
127. Imai, Y., Sasaki, S., Minami, N., Munakata, M., Hashimoto, J., Sakuma, H., Sakuma, M., Watanabe, N., Imai, K., Sekino, H., and . *The accuracy and performance of the A&D TM 2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the Korotkoff sound technique.* **Am.J.Hypertens.** 1992;5:719-726.
128. O'Brien, E. and Fitzgerald, D. *The history of blood pressure measurement.* **Journal of Human Hypertension** 1994;8:73-84.
129. Talts, R., Raamat, R., Jagomagi, K., and Kivastik, J. *An Influence of Multiple Affecting Factors on Characteristic Ratios of Oscillometric Blood Pressure Measurement.* 2011;73-76.
130. Liu, J., Hahn, J. O., and Mukkamala, R. *Error mechanisms of the oscillometric fixed-ratio blood pressure measurement method.* **Ann.Biomed.Eng** 2013;41:587-597.
131. Mireles, S. A., Jaffe, R. A., Drover, D. R., and Brock-Utne, J. G. *A poor correlation exists between oscillometric and radial arterial blood pressure as measured by the Philips MP90 monitor.* **J.Clin.Monit.Comput.** 2009;23:169-174.
132. Park, M. K., Menard, S. W., and Yuan, C. *Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures.* **Arch.Pediatr.Adolesc.Med.** 2001;155:50-53.
133. El, Tahlawi M., Abdelbaset, M., Gouda, M., and Hussein, I. *Can we predict the presence of coronary lesions from blood pressure measurement? A new clinical method.* **Hypertens.Res.** 2015;38:260-263.
134. Alpert, B. S., Quinn, D., and Gallick, D. *Oscillometric blood pressure: a review for clinicians.* **J.Am.Soc.Hypertens.** 2014;8:930-938.
135. Drzewiecki, G. M., Melbin, J., and Noordergraaf, A. *The Korotkoff sound.* **Ann.Biomed.Eng** 1989;17:325-359.
136. Geddes, L. A., Voelz, M., James, S., and Reiner, D. *Pulse arrival time as a method of obtaining systolic and diastolic blood pressure indirectly.* **Med.Biol.Eng Comput.** 1981;19:671-672.
137. Avolio, A. and Butlin, M. *Dependence of arterial stiffness on pressure quantified in the realm of the cardiac cycle: towards a patient-specific approach?* **J.Hypertens.** 2015;33:257-259.
138. Spronck, B., Heusinkveld, M. H., Vanmolkot, F. H., Roodt, J. O., Hermeling, E., Delhaas, T., Kroon, A. A., and Reesink, K. D. *Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications.* **J.Hypertens.** 2015;33:330-338.
139. Avolio, A. and Butlin, M. *Dependence of arterial stiffness on pressure quantified in the realm of the cardiac cycle: towards a patient-specific approach?* **J.Hypertens.** 2015;33:257-259.
140. Butlin, M., Hathway, P. J., Kouchaki, Z., Peebles, K., and Avolio, A. P. *A simplified method for quantifying the subject-specific relationship between blood pressure and carotid-femoral pulse wave velocity.* **Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.** 2015;2015:5708-5711.
141. Bank, A. J., Kaiser, D. R., Rajala, S., and Cheng, A. *In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation.* **Circulation** 1999;100:41-47.

142. Stergiou, G. S., Karpettas, N., Atkins, N., and O'Brien, E. *European Society of Hypertension International Protocol for the validation of blood pressure monitors: a critical review of its application and rationale for revision*. **Blood Press Monit.** 2010;15:39-48.
143. Zheng, D., Amoores, J. N., Mieke, S., and Murray, A. *How important is the recommended slow cuff pressure deflation rate for blood pressure measurement?* **Ann.Biomed.Eng** 2011;39:2584-2591.
144. Forouzanfar, M., Ahmad, S., Batkin, I., Dajani, H. R., Groza, V. Z., and Bolic, M. *Coefficient-free blood pressure estimation based on pulse transit time-cuff pressure dependence*. **IEEE Trans.Biomed.Eng** 2013;60:1814-1824.
145. Baker, P. D., Westenskow, D. R., and Kuck, K. *Theoretical analysis of non-invasive oscillometric maximum amplitude algorithm for estimating mean blood pressure*. **Med.Biol.Eng Comput.** 1997;35:271-278.
146. Chio, S. S., Urbina, E. M., Lapointe, J., Tsai, J., and Berenson, G. S. *Korotkoff sound versus oscillometric cuff sphygmomanometers: comparison between auscultatory and DynaPulse blood pressure measurements*. **J.Am.Soc.Hypertens.** 2011;5:12-20.
147. Liu, C., Zheng, D., Griffiths, C., and Murray, A. *Comparison of Repeatability of Blood Pressure Measurements between Oscillometric and Auscultatory Methods*. **Computing in Cardiology** 2015;42:1073-1076.
148. Rosholm, J. U., Arnspang, S., Matzen, L., and Jacobsen, I. A. *Auscultatory versus oscillometric measurement of blood pressure in octogenarians*. **Blood Press** 2012;21:269-272.
149. Landgraf, J., Wishner, S. H., and Kloner, R. A. *Comparison of automated oscillometric versus auscultatory blood pressure measurement*. **Am.J.Cardiol.** 2010;106:386-388.
150. Alpert, B. S. *Oscillometric blood pressure values are algorithm-specific*. **Am J Cardiol.** 2010;106:1524-1525.
151. Umana, E., Ahmed, W., Fraley, M. A., and Alpert, M. A. *Comparison of oscillometric and intraarterial systolic and diastolic blood pressures in lean, overweight, and obese patients*. **Angiology** 2006;57:41-45.
152. Vervoort, G., Wetzels, J. F., Lutterman, J. A., Berden, J. H., Thien, T., and Smits, P. *The impact of blood pressure measurement methods on the assessment of differences in blood pressure levels between patients with normoalbuminuric type 1 diabetes and healthy controls*. **J.Hum.Hypertens.** 1999;13:117-122.
153. Lakhal, K., Macq, C., Ehrmann, S., Boulain, T., and Capdevila, X. *Noninvasive monitoring of blood pressure in the critically ill: reliability according to the cuff site (arm, thigh, or ankle)*. **Crit Care Med.** 2012;40:1207-1213.
154. Lakhal, K., Ehrmann, S., Martin, M., Faiz, S., Reminiac, F., Cinotti, R., Capdevila, X., Asehnoune, K., Blanloeil, Y., Rozec, B., and Boulain, T. *Blood pressure monitoring during arrhythmia: agreement between automated brachial cuff and intra-arterial measurements*. **Br.J.Anaesth.** 2015;115:540-549.