



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

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

par Darko MILJKOVIC

**Corrélation entre la pression artérielle
périphérique et la vitesse d'onde de pouls chez
des sujets de plus de 80 ans institutionnalisés**

Soutenue le 18 Juillet 2013

Membres du jury :

Rapporteurs :	M. François PUISIEUX M. Bruno PANNIER	Professeur, CHRU, Pôle de Gériatrie, Lille Docteur, CH Manhès. Fleury Mérois
Examineurs :	M. Jean-Jacques MOURAD M. François ALLA Mme Christine PERRET M. Athanase BENETOS	Professeur, CHU Avicenne, Bobigny Professeur, Directeur de thèse, Université de Lorraine, EA 4360 Apemac, Nancy Professeur, Co-directrice de thèse, Université de Lorraine, EA 4360 Apemac, Nancy Professeur, Université de Lorraine, Nancy

**Unité EA 4360, Maladies chroniques, santé perçue, et processus d'adaptation.
Approches épidémiologiques et psychologiques (APEMAC).
Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, 9 avenue de la Forêt de Haye, 54505
Vandoeuvre Les Nancy**

Remerciements

A Monsieur François Alla, directeur de thèse, et Madame Christine Perret-Guillaume, co-directrice de thèse, pour m'avoir soutenu et aidé tout au long de mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Athanase Benetos, pour m'avoir initié à la rigidité artérielle et pour tous nos échanges.

A Monsieur le Professeurs François Puisieux et Monsieur le Docteur Bruno Pannier, pour avoir accepté de consacrer une partie de votre temps pour être les rapporteurs de ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Jacques Mourad, pour avoir accepté de juger ce travail.

A Madame Marie-Line Erpelding pour son aide précieuse sur la partie statistique.

A Messieurs François Guillemin et Serge Briançon, pour m'avoir accueilli dans leurs unité de recherche.

A tous les médecins, professeurs et professionnels de santé pour nos discussions sur le sujet.

A mes parents pour votre soutien de toujours, et pour croire en moi...loin des yeux, près du cœur.

A toutes les personnes impliquées, de près ou de loin, au projet PARTAGE et bien sûr à toutes les personnes institutionnalisées qui ont été suivies dans l'étude et sans qui ce travail n'aurait jamais pu être réalisé...

Table des matières

I INTRODUCTION	9
I.1 La pression artérielle (PA) périphérique et son influence sur la mortalité et les événements cardiovasculaires	9
I.1.1 Dans la population générale	9
I.1.2 Chez les sujets très âgés	15
I.2 La rigidité artérielle	19
I.2.1 Marqueur majeur du risque CV	19
I.2.2 Les différentes mesures de la rigidité artérielle	23
I.2.2.1 L'index d'Amplification	23
I.2.2.2 L'amplification de la Pression Pulsée	25
I.2.2.3 La Vitesse de l'Onde de Pouls (VOP)	27
I.2.3 La VOP comme marqueur de progression vers l'hypertension	30
I.2.4 La VOP comme facteur de risque CV	32
I.2.4.1 Population générale	32
I.2.4.2 Population hypertendue	35
I.2.4.3 Population diabétique et insuffisante rénale	38
I.2.5 La VOP comme facteur de risque chez les sujets âgés	41
I.2.6 Les déterminants de la VOP	45
I.3 Corrélation entre pression artérielle périphérique et vitesse d'onde de pouls	50
I.4 Problématique	55
II MATERIELS ET METHODES	58
II.1 Participants	58
II.2 Mesures	58
II.3 Mesure de la pression artérielle	59
II.4 Analyse statistique	60
III RESULTATS : Description de la population de l'étude	62
III.1 Caractéristiques initiales	62
Publication PARTAGE: Description de la population	65
III.2 Caractéristiques initiales en fonction du sexe	77
III.2.1 Facteurs de risque	77
III.2.2 Pression artérielle périphérique et VOP	77
III.3 Caractéristiques initiales en fonction de l'âge	79
III.3.1 Facteurs de risque	79
III.3.2 Pression artérielle périphérique et VOP	80
III.4 Caractéristiques initiales en fonction de l'indice de KATZ	81
III.4.1 Facteurs de risque	81

III.4.2 Pression artérielle périphérique et VOP	82
III.5 Caractéristiques initiales en fonction des pathologies CV	83
III.5.1 Facteurs de risque.....	83
III.5.2 Pression artérielle périphérique et VOP	84
III.6 Caractéristiques initiales en fonction du traitement antihypertenseur.....	85
III.6.1 Facteurs de risque.....	85
III.6.2 Pression artérielle périphérique et VOP	85
III.7 Caractéristiques initiales en fonction de la fréquence cardiaque	86
III.7.1 Facteurs de risque.....	86
III.7.2 Pression artérielle périphérique et VOP	86
III.8 Conclusion.....	87
IV RESULTATS : Corrélation entre la pression artérielle périphérique et la vitesse d'onde de pouls	88
IV.1 Facteurs explicatifs de la PA clinique.....	88
IV.1.1 PA systolique clinique	88
IV.1.1.1 Analyse univarié	88
IV.1.1.2 Analyse multivarié	89
IV.1.2 PA par automesure	89
IV.1.2.1 Analyse univarié	89
IV.1.2.2 Analyse multivarié	90
IV.1.3 PP clinique	91
IV.1.3.1 Analyse univarié	91
IV.1.3.2 Analyse multivarié	91
IV.2 Corrélation PA-VOP	92
IV.2.1 Corrélation des PA périphériques	92
IV.2.2 Corrélation des PA périphériques-VOP	92
IV.3 Corrélation dans les sous-groupes.....	95
IV.3.1 Sous-groupe : Sexe.....	95
IV.3.2 Sous-groupe : Age.....	95
IV.3.3 Sous-groupe : Indice de KATZ	96
IV.3.4 Sous-groupe : Pathologies CV	97
IV.3.5 Sous-groupe : Traitement antihypertenseur	97
IV.3.6 Sous-groupe : Fréquence cardiaque	98
IV.4 Facteurs explicatifs et corrélation PAD-VOP	98
IV.4.1 Facteurs explicatifs de la PAD clinique.....	98
IV.4.1 Facteurs explicatifs de la PAD par automesure	99
IV.4.3 Corrélation PAD-VOP	100

Publication PARTAGE : Analyse de corrélation	101
IV.5 Conclusion	115
V Discussion générale	117
VI Annexes.....	129
Annexe 1 : Indice de Charlson	129
Annexe 2 : Indice de KATZ.....	130
Annexe 3 : Score MMSE	131
Annexe 4 : Répartition des sous-groupes d'âge chez les hommes et les femmes.....	132
Annexe 5 : Pathologies cardiovasculaires et métaboliques chez les hommes et les femmes	132
Annexe 6 : Indice de masse corporelle chez les hommes et les femmes	133
Annexe 7 : Proportion d'hommes et de femmes dans les sous-groupes d'âge	133
Annexe 8 : Indice de masse corporelle dans les sous-groupes d'âge.....	134
Annexe 9 : Pathologies cardiovasculaires et métaboliques dans les sous-groupes d'âge	134
Annexe 10 : Proportion des classes d'âge dans les sous-groupes KATZ	135
Annexe 11 : Indice de masse corporelle dans les sous-groupes KATZ	135
Annexe 12 : Pathologies cardiovasculaires et métaboliques dans les sous-groupes KATZ ..	136
Annexe 13 : Proportion d'hommes et de femmes dans les sous-groupes de pathologies CV	136
Annexe 14 : Indice de masse corporelle dans les sous-groupes de pathologies CV	137
Annexe 15 : Hypertension et pathologies métaboliques dans les sous-groupes de pathologies CV	137
Annexe 16 : Nombre de pathologies CV en fonction de l'indice KATZ.....	138
Annexe 17 : Indice de masse corporelle en fonction du statut du traitement antihypertenseur	138
Annexe 18 : Pathologies CV en fonction du statut du traitement antihypertenseur.....	139
Annexe 19 : Indice KATZ en fonction du statut du traitement antihypertenseur	139
Annexe 20 : Facteurs de risque CV en fonction de la fréquence cardiaque.....	140
Annexe 21 : Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAD clinique	140
Annexe 22 : Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAD par automesure.....	141
Annexe 23 : Evolution de la VOP en fonction de la PAD clinique	141
Annexe 24 : Evolution de la VOP en fonction de la PAD par automesure.....	142
Annexe 25 : Corrélation entre la PAD clinique et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude.....	142
Annexe 26 : Corrélation entre la PAD par automesure et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude	143
VIII Bibliographie	145

Liste des tables, graphiques et images :

Table 1. Nombre de centres et de sujets recrutés par centre.....	58
Image 1. Représentation du PulsePen.....	60
Figure 1. Pression artérielle périphérique chez les hommes et les femmes.....	78
Figure 2. Concordance des valeurs de PAS clinique et par automesure chez les sujets traités en fonction du sexe.....	78
Figure 3. Concordance des valeurs de PAS clinique et par automesure chez les sujets non traités en fonction du sexe.....	79
Figure 4. VOP dans les sous-groupes d'âge.....	80
Figure 5. PAS clinique et par automesure dans les sous-groupes KATZ.....	82
Figure 6. VOP dans les sous-groupes KATZ.....	83
Figure 7. PAS et PP dans les sous-groupes de pathologies CV	84
Table 2. Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAS clinique.....	88
Table 3. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAS clinique.....	89
Table 4. Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAS par automesure.....	90
Table 5. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAS par automesure.....	90
Table 6. Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PP clinique.....	91
Table 7. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PP clinique.....	91
Table 8. Corrélation entre les mesures de pression artérielle périphérique dans la population générale.....	92
Figure 8. Evolution de la VOP en fonction de la PAS clinique (bleu) et de la PAS par automesure (rouge).....	92
Figure 9. Evolution de la VOP en fonction de la PP clinique.....	93
Figure 10. Corrélation entre la PAS clinique et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude..	93
Figure 11. Corrélation entre la PAS par automesure et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude.....	94
Figure 12. Corrélation entre la PP clinique et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude....	94

Table 9. Corrélacion pression artérielle périphérique-VOP chez les hommes et les femmes.....	95
Table 10. Corrélacion pression artérielle périphérique-VOP dans les groupes d'âge.....	96
Table 11. Corrélacion pression artérielle périphérique-VOP dans les groupes KATZ.....	96
Table 12. Corrélacion pression artérielle périphérique-VOP dans les groupes de pathologies CV....	97
Table 13. Corrélacion pression artérielle périphérique-VOP en fonction du statut du traitement antihypertenseur.....	97
Table 14. Corrélacion pression artérielle périphérique-VOP en fonction de la fréquence cardiaque.....	98
Table 15. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAD clinique.....	99
Table 16. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAD par automesure.....	99
Table 17. Corrélacion PAD périphérique-VOP en fonction des facteurs explicatifs de la PA.....	100

La vitesse d'onde de pouls (VOP) est une méthode non invasive d'estimation de la rigidité artérielle. Les recommandations internationales établissent que la VOP est un marqueur puissant du risque cardiovasculaire (CV). Cependant la mesure n'est pas faite en routine car la technique n'est pas suffisamment développée, a un coût non négligeable, n'est pas standardisée et sa mesure peut être opérateur-dépendant.

En pratique, la mesure clinique de la pression artérielle est réalisée au cabinet du médecin ou par automesure. Dans la population des sujets jeunes, la pression artérielle systolique (PAS) clinique est fortement corrélée à la morbidité CV et à la VOP. Cependant dans la population des sujets âgés cette corrélation est moins évidente du fait du faible nombre d'études et de leurs résultats discordants. De plus, très peu d'études ont évalué cette corrélation et les résultats ne sont pas conclusifs.

L'hypothèse a été émise que le manque de corrélation claire entre la PAS et la morbidité CV chez les sujets très âgés pourrait être partiellement relié au fait que la PAS est fortement influencée par les pathologies CV (importantes dans cette population) et ne représenterait donc pas un indicateur pertinent de la rigidité artérielle dans cette population.

L'objectif de cette thèse a été d'évaluer la corrélation entre la PAS et la VOP et l'influence de l'âge, du sexe et des pathologies CV sur cette corrélation dans cette population. Ce travail s'appuie sur les données de l'étude longitudinale PARTAGE incluant plus de 1000 sujets âgés de plus de 80 ans institutionnalisés. C'est à notre connaissance la plus vaste étude analysant cette corrélation chez les sujets très âgés.

I INTRODUCTION

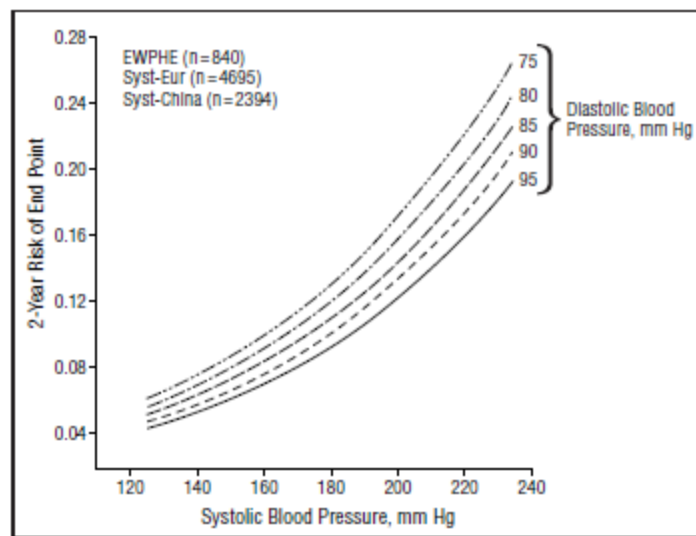
I.1 La pression artérielle (PA) périphérique et son influence sur la mortalité et les événements cardiovasculaires

I.1.1 Dans la population générale

La pression artérielle (PA) périphérique fait référence à un phénomène pulsatile, dans lequel la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) représentent les oscillations extrêmes autour d'une valeur moyenne, la pression artérielle moyenne (PAM). L'hypertension artérielle (HTA), qui est une élévation de la pression artérielle, est un facteur de risque cardiovasculaire (CV) reconnu. Le mécanisme impliqué est une réduction du calibre ou du nombre de petites artères ou artéioles menant à une résistance périphérique. La relation entre les valeurs de PA, la morbidité et la mortalité CV est étudiée depuis plusieurs décennies. Il existe une corrélation positive entre les valeurs de PA et la morbi-mortalité CV : cette relation est retrouvée dans la population générale ainsi que dans les sous-groupes de populations à hauts risques d'événements CV (hypertendus, coronariens, diabétiques, insuffisants rénaux). La corrélation est significative jusqu'à l'âge de 70-80 ans quels que soient les sous-groupes étudiés. Cependant les études sont discordantes chez les sujets très âgés et ne permettent pas de conclure à une relation significative.

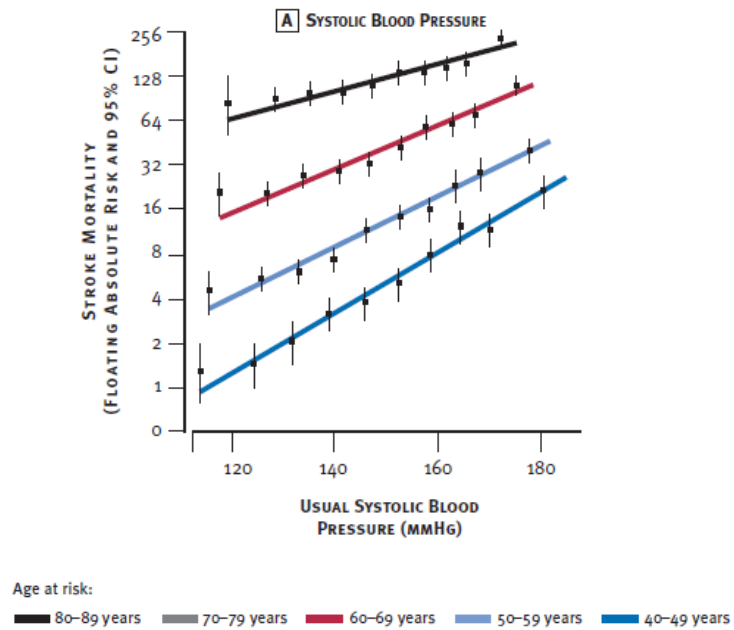
L'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), (Flack et al, Circulation 1995) a inclus 5362 hommes âgés de 35 à 57 ans et suivis en moyenne 16 ans. Après 2 ans de suivi, les auteurs ont montré une association significative entre la PA systolique et la mortalité (toutes causes et due à une pathologie coronaire). A 15 ans, la mortalité pour cause de pathologie coronaire cumulative était pour des valeurs de PA systolique <120 mmHg, de 120 à 139 mmHg, de 140 à 159 mmHg et ≥ 160 mmHg de 19,7%, 21,3%, 27,5% et 32,0%, respectivement.

Une méta analyse (Blacher et al, Arch Int Med 2000) a été réalisée sur des données individuelles issues des études European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (n = 840), the Systolic Hypertension in Europe Trial (n = 4695), et the Systolic Hypertension in China Trial (n = 2394). L'âge moyen variait de 66 à 71 ans. La probabilité à 2 ans d'événement CV majeur (figure ci-dessous) augmentait avec les valeurs de PA systolique pour une valeur de PA diastolique donnée ($p < 0,001$).

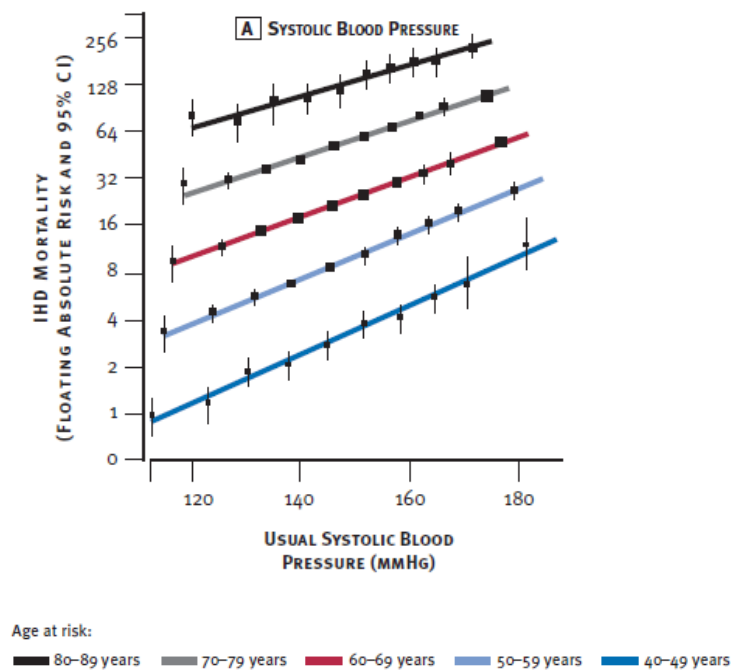


Risque d'événements à deux ans en fonction de la PAS et de la PAD (Blacher et al, Arch Int Med 2000)

Une autre méta analyse a été réalisée par le Prospective Studies Collaboration Group (Lancet 2002). Les données individuelles d'un million de sujets issus de 61 études observationnelles ont été recueillies ce qui équivalait à 12,7 millions de personnes-années. Pour une décade d'âge donnée, il existait une corrélation entre la PAS et les événements CV. Chaque augmentation de 20 mmHg de la PAS multipliait le risque de décès par AVC par 2 chez les 50-59 ans. Cette relation était retrouvée dans chacune des tranches d'âge. Pour la mortalité par pathologies ischémiques cardiaques, le ratio pour chaque augmentation de 20 mmHg de la PAS était similaire à celui observé pour la mortalité par AVC (figures ci-après).

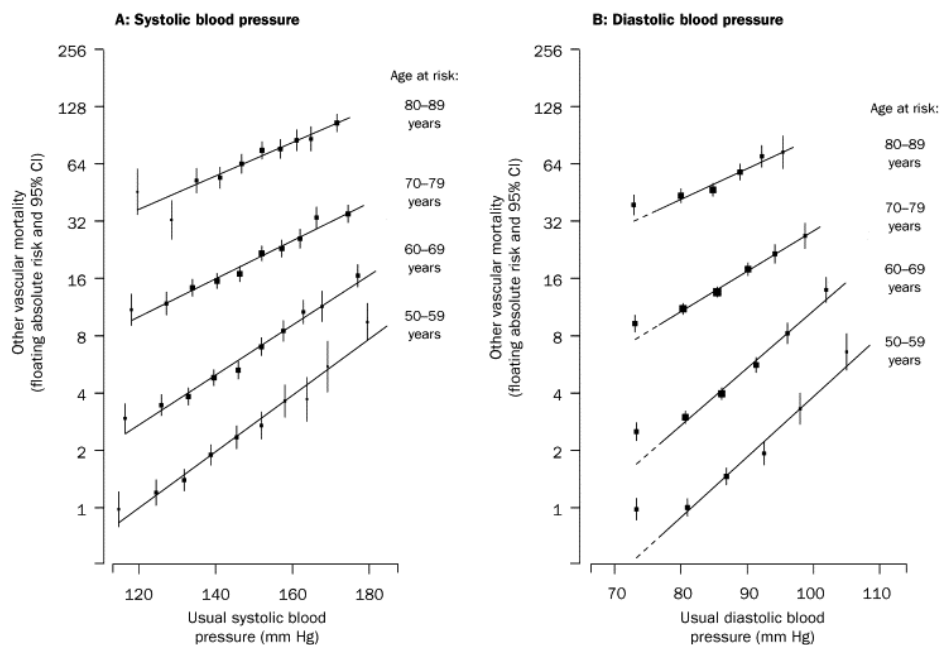


*Corrélation entre la PAS et le risque absolu de mortalité par AVC
(Prospective Studies Collaboration Group, Lancet 2002)*



*Corrélation entre la PAS et le risque absolu de mortalité par coronaropathie ischémique
(Prospective Studies Collaboration Group, Lancet 2002)*

Pour les pathologies vasculaires autres que l'AVC et les ischémies cardiaques, le risque est multiplié par 2 pour une augmentation de 40 mmHg de la PAS (figures ci-dessous).



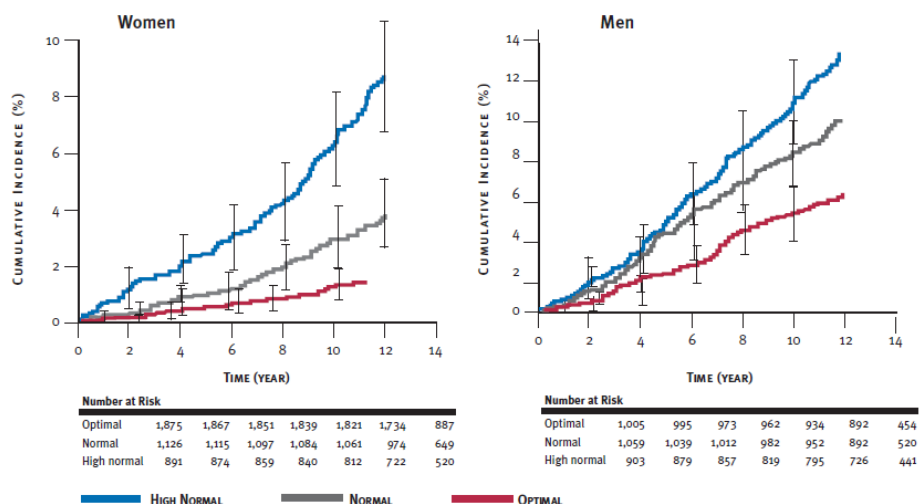
*Corrélation entre la PAS et le risque absolu de mortalité pour une autre cause vasculaire
(Prospective Studies Collaboration Group, Lancet 2002)*

Il n'y avait pas de limite dans cette corrélation jusqu'à des valeurs de PAS de 115 mmHg. En dessous de cette valeur, les preuves étaient moins évidentes.

Dans une étude de cohorte chez 1272 patients, âgés en moyenne de 52 ans, évaluant le risque de différents facteurs de risque sur la mortalité toutes causes et la mortalité CV (Wang et al, hypertension 2010), il a été montré que chaque élévation de 24 mmHg de la PAS augmentait le risque de mortalité CV de 55% (HR=1,55, IC95% 1,18-2,03) après ajustement sur l'âge, le sexe, la fréquence cardiaque et la VOP.

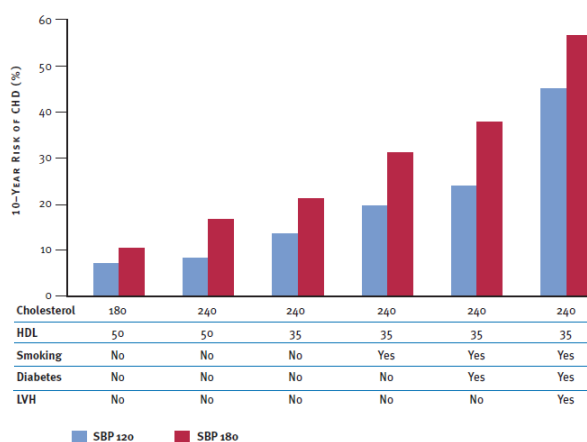
En 2007 ont été publiées les recommandations américaines du Joint National Committee (JNC VII, NIH 2007) sur la prise en charge de l'hypertension artérielle. Les données ont montré une relation entre la PA et l'incidence cumulative des événements CV : les figures

ci-dessous nous indiquent que cette incidence était de 1% pour une PA optimale (<120/80 mmHg) comparée à plus de 6% pour une PA normale haute (PAS entre 130 et 139 mmHg et PAD entre 80 et 89 mmHg). Ce résultat était observé indépendamment chez l'homme et la femme (Vasan et al, N Engl J Med 2001).



Corrélation entre le niveau de PA et l'incidence d'événements CV (Vasan et al, N Engl J Med 2001)

La corrélation entre la PA et les événements coronaires est très sensible aux facteurs de risque : en effet pour une PAS de 120 mmHg, le risque cumulatif à 10 ans de pathologie coronaire était de moins de 10% en l'absence de facteurs de risque CV. Ce risque était multiplié par 4 en présence de cholestérol, de diabète, d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'historique de tabagisme (figure ci-dessous, Anderson et al, Circulation 1991).



Rôle des facteurs de risques CV dans la corrélation entre la PAS et le risque à 10 ans de coronaropathie (Anderson et al, Circulation 1991)

Cette influence des facteurs de risque est objectivée par le calcul du risque CV absolu. Plusieurs scores et échelles ont été constitués. Parmi les scores Européens, il existe celui de la société Européenne de Cardiologie et d'Hypertension (Task force, Eur Heart J 2007). Il mesure le risque d'événements CV à 10 ans en prenant en compte dans le calcul le niveau de PA, les facteurs de risque, le diabète, l'atteinte rénale ainsi que l'atteinte des organes cibles (cœur, cerveau) et la pathologie CV. Le risque d'événement CV fatal ou non fatal augmente proportionnellement à la valeur de PA mais est aussi fortement corrélé aux facteurs de risque CV. Pour un grade 1 (PAS entre 140 et 149 mmHg et PAD entre 90 et 99 mmHg), le risque additionnel à 10 ans de développer un événement CV est considéré comme faible en l'absence de facteurs de risque alors qu'il est considéré comme très important en présence d'un pathologie CV ou rénale (par exemple AVC/AIT, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, néphropathie diabétique ou pathologie artérielle périphérique) (figure ci-dessous).

Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors, OD or Disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

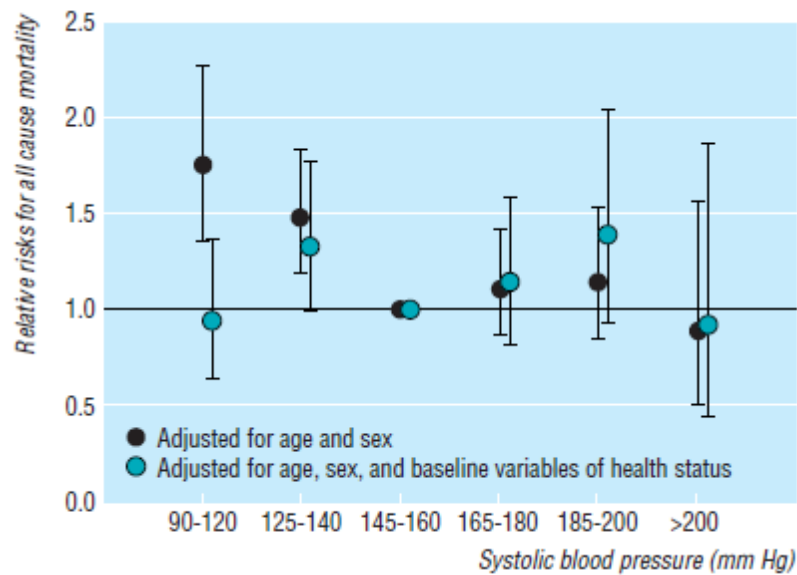
Stratification du risque CV (Task force ESC/ESH, Eur Heart J 2007)

I.1.2 Chez les sujets très âgés

Si la corrélation entre la PAS et les événements CV et la mortalité est assez bien établie chez le sujet jeune, les données chez le sujet (très) âgé sont limitées et contradictoires.

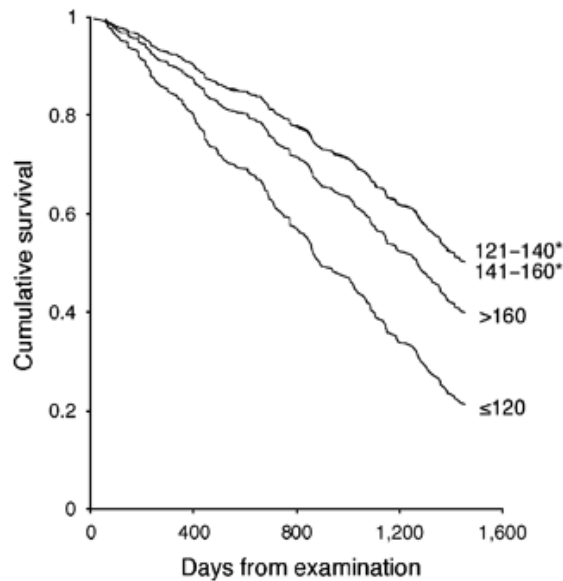
Dans la revue du Collaborative Group (Lancet 2002), on retrouvait une relation chez les 70-79 ans : le risque absolu de décès par AVC était multiplié par 4 en passant d'une PAS de 120 mmHg à 180 mmHg. Il était multiplié par 2 pour la mortalité d'origine coronaire et multiplié par 3 pour la mortalité pour autres causes vasculaires. Chez les sujets de 79 à 89 ans, le risque était multiplié par 2 pour la mortalité par AVC, par 3 pour la mortalité coronaire et par 2 pour la mortalité pour autres causes vasculaires. La limite de cette analyse résidait dans le nombre de patients suivis. En effet, le nombre était de 913 000 patients-années pour les 70-79 ans et de seulement 177 000 patients-années pour les 80-89 ans comparés aux 2 482 000 patients-années pour les 60-69 ans. Il n'y avait de plus pas assez de patients suivis pour évaluer l'impact de la PA sur les événements CV chez les plus de 90 ans.

Trois études ont évalué la corrélation entre la PA et les événements CV chez les sujets très âgés. La première étude (Boshuizen et al, BMJ 1998) a évalué la corrélation entre la PA et la mortalité chez 835 sujets. L'âge moyen était de 90 ± 3 ans. 27% des sujets avaient une pathologie cardiaque, 13% un antécédent d'AVC, et 12% un diabète. A noter que 60% des sujets avaient une PAS > 140 mmHg. Les auteurs ont trouvé une corrélation inverse entre la PA et la mortalité. Le taux de mortalité à 5 ans était de 85% pour une PAS < 125 mmHg et de 59% pour une valeur de PAS > 200 mmHg. Cependant, cette diminution était gommée après ajustement sur les indicateurs de mauvais état de santé (figure ci-après).



Corrélation entre la PAS et le risque de décès toutes causes (Boshuizen et al, BMJ 1998)

Une autre étude a montré des résultats discordants. Elle a étudié chez 348 sujets âgés de plus de 85 ans la relation entre la PA et la mortalité cumulative à 4 ans (Molander et al, J Am Ger 2008). Les valeurs de PAS étaient de 155 mmHg pour les sujets âgés de 85 ans et de 133 mmHg pour les plus de 95 ans. Au niveau des facteurs de risque, 70% des sujets étaient hypertendus, 26% avaient une pathologie coronaire, 21% un antécédent de pathologie cérébrovasculaire, et près de 15% des sujets présentaient un diabète. L'étude a montré qu'une PA systolique <120 mmHg était associée avec une augmentation de la mortalité à 4 ans : en effet, l'analyse multivariée a montré que le risque était réduit de 56% pour ceux qui avaient une PA systolique comprise entre 120 et 160 mmHg (HR=0,44, IC95% 0,29-0,68) et de 40% pour une PA systolique supérieure à 160 mmHg (HR=0,61, IC95% 0,43-0,85) (figure ci-après).



Courbe cumulative de survie en fonction de la PAS (Molander et al, J Am Ger 2008)

Enfin, une étude rétrospective a évalué chez 248 sujets institutionnalisés (Askari et al, Aging Clin Exp Res. 2004) a montré que les mesures périphériques de la PA (PAS, PAD, PP et PA moyenne) n'étaient pas des facteurs prédictifs d'événements CV.

La pression artérielle est dépendante de plusieurs facteurs, l'âge étant le facteur le plus fortement corrélé à la PA (Burt et al, Hypertension 1995). En effet, chez les personnes âgées il existe 3 types de modifications :

- 1- Une exagération de la variabilité tensionnelle, notamment de la PAS. Cette variabilité tensionnelle est due à plusieurs altérations des mécanismes de régulation de la PA au cours du vieillissement (rigidité artérielle) et à la présence de co-morbidités fréquentes chez la personne âgée (diabète, pathologies neurologiques, poly médication). Ainsi, les sujets âgés ont une prévalence particulièrement élevée d'hypotension orthostatique (Vanhanen et al, J Hum Hypertens 1996), mais également une grande variabilité de la pression artérielle au cours du nyctémère. La variabilité de la PAS complique le diagnostic et le suivi de l'HTA systolique. La fréquence de l'hypertension de la blouse blanche est ainsi particulièrement élevée chez les sujets âgés

- 2- Une tendance à la diminution du niveau moyen de la PA due à des pathologies diminuant le débit cardiaque et à des pathologies du système nerveux central. Ainsi une insuffisance cardiaque avancée entraîne une « pseudo-normalisation » de la PAS auparavant augmentée. La présence d'une dénutrition ou d'une déshydratation a également comme conséquence une réduction de la PA. Aussi, la PA des patients déments a tendance à baisser en raison de l'atteinte des centres de régulation et du maintien de la PA à cause de la maladie (Skoog et al, Lancet 1996).
- 3- Enfin, dans certains cas une surestimation de la PA périphérique est possible chez le patient âgé présentant une artériosclérose importante (Mac Mahon et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1995) . Il s'agit de la « pseudo hypertension » connue chez le diabétique.

En tout état de cause, il convient de noter que la PAS est un marqueur de risque CV qui a l'avantage de sa simplicité et de la rapidité de sa mesure. Dans la population des sujets jeunes, toutes les études ont montré une forte corrélation entre la PAS et la morbidité CV. Cependant chez les sujets âgés, et surtout très âgés, la relation n'est pas évidente. D'une part, du fait du faible nombre d'études dans cette population, et d'autre part de la discordance des résultats dans ces études. Ces discordances peuvent s'expliquer en partie par la forte sensibilité de la PAS aux pathologies CV (très présentes dans cette population).

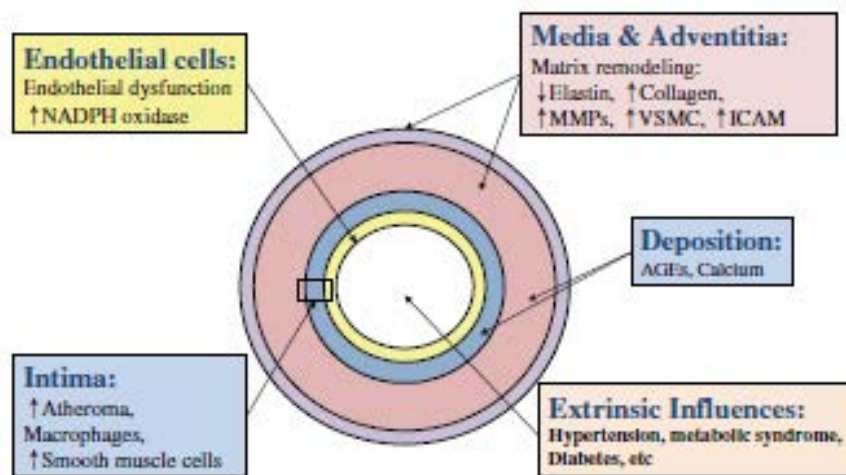
D'autres méthodes, non invasives, permettent aussi d'apprécier le risque CV via l'évaluation de la rigidité artérielle.

I.2 La rigidité artérielle

I.2.1 Marqueur majeur du risque CV

La rigidité artérielle est définie comme la perte fonctionnelle de l'artère à se dilater sous l'action de la pression. Elle n'est plus en mesure de contrôler le débit provoqué par les pulsations cardiaques.

La relation entre rigidité artérielle et risque CV a été largement étudiée et reconnue. Les mécanismes sous jacents de la rigidité sont nombreux et complexes. Deux mécanismes majeurs peuvent être identifiés : un mécanisme lié à la structure de l'artère et un autre lié aux comorbidités et aux conditions cliniques (image ci-dessous).

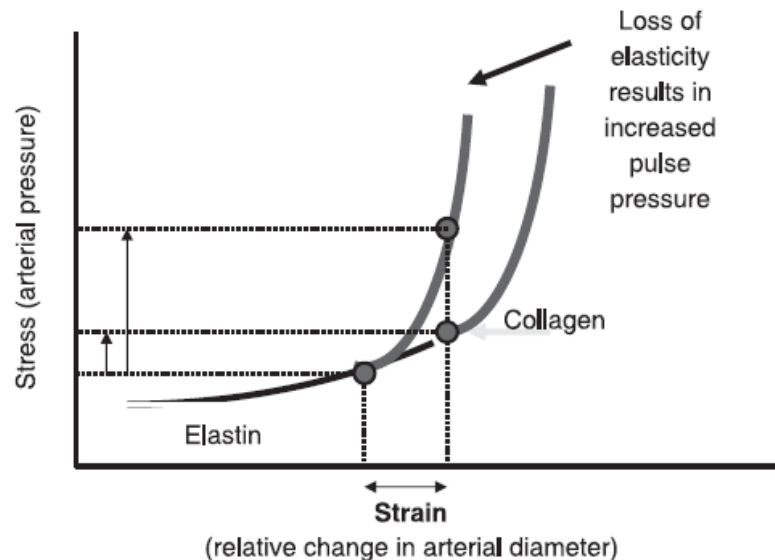


Causes intrinsèques et extrinsèques de la rigidité artérielle (Lee et al, Circ J 2010)

Mécanismes liés à la structure artérielle:

- Cellules endothéliales : la rigidité artérielle est la résultante d'une dysfonction endothéliale se manifestant par une diminution des capacités antioxydantes et une augmentation du stress oxydatif (Csiszar et al, J Appl Physiol 2008 ; Zhou et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009)
- Paroi média : la rigidité de la paroi vasculaire est en partie dépendante de deux protéines, le collagène et l'élastine. Plusieurs études montrent (Laurent et al.

Hypertension 2005 ; Lakatta et al, Circulation 2003 ; Zieman et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005) qu'une surproduction de collagène et une diminution de la quantité d'élastine augmentent la rigidité artérielle (figure ci-dessous).



Relation stress-strain (Mc Eniery et al, Clin Exp Pharmacol Physiol 2007)

- Paroi intima : les lésions athéromateuses jouent un rôle important dans le processus de rigidité. C'est un processus inflammatoire déclenché par la dysfonction endothéliale et intervient en réponse à une oxydation excessive de LDL (Low Density Lipoprotein). A un stade avancé, la rupture des plaques d'athéromes libère du calcium, du collagène, des lipides oxydés menant à des ischémies, embolisations et dysfonction des organes (Berliner et al, Circulation 1995). De plus, certains travaux suggèrent que la rigidité des muscles lisses mène à une rigidité artérielle via l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion (Intengan et al, Hypertension 2000 ; Qiu et al. Circ Res 2000).
- Dépôt : L'accumulation de produits finaux de glycation cause la rigidité des fibres (Lee et al, Circ J 2010). De plus l'accumulation de calcium, qui augmente avec l'âge, contribue à la perte de la distensibilité artérielle (Atkinson et al, J Appl Physiol 2008).

Facteurs liés aux comorbidités et aux conditions cliniques : il existe une littérature assez fournie évaluant ces facteurs dans l'augmentation de la rigidité artérielle. Le facteur dominant est l'âge. Le vieillissement artériel est associé à de profond changement du système CV, en particulier le processus de rigidité des gros troncs artériels (augmentation de la production de collagène, glycation...), appelé artériosclérose (Izzo et al, Rev Cardiovasc Med 2001). Plusieurs études montrent une relation linéaire entre l'âge et la rigidité artérielle (Mc Eniery et al, J Am Coll Cardiol 2005). Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que la PAS augmente de manière linéaire avec l'âge alors que la PAD se stabilise voire diminue : ceci a comme résultat une augmentation de la PP après l'âge de 50 ans, reflétant l'augmentation de la rigidité artérielle (Burt et al, Hypertension 1995).

Les autres facteurs associés à une augmentation de la rigidité artérielle sont (Laurent et al, Eur Heart J 2006) :

- La génétique : antécédents familiaux d'hypertension, de diabète, d'infarctus du myocarde et de polymorphisme génétique
- Facteurs de risque CV : hypertension, obésité, tabac, hypercholestérolémie, intolérance au glucose, syndrome métabolique, diabète
- Pathologie CV : coronaropathie, insuffisance cardiaque et accident vasculaire cérébral
- Pathologie non CV : insuffisance rénale, arthrose rhumatoïde, vascularite

Ageing	CV risk factors	CV diseases
Other physiological conditions	Obesity	Coronary heart disease
Low birth weight	Smoking	Congestive heart failure
Menopausal status	Hypertension	Fatal stroke
Lack of physical activity	Hypercholesterolaemia	Primarily non-CV diseases
Genetic background	Impaired glucose tolerance	ESRD
Parental history of hypertension	Metabolic syndrome	Moderate chronic kidney disease
Parental history of diabetes	Type 1 diabetes	Rheumatoid arthritis
Parental history of myocardial infarction	Type 2 diabetes	Systemic vasculitis
Genetic polymorphisms	Hyperhomocysteinaemia	Systemic lupus erythematosus
	High CRP level	

Conditions cliniques associées à l'augmentation de la rigidité artérielle (Laurent et al, Eur Heart J 2006)

A l'opposé, plusieurs facteurs pharmacologiques et non pharmacologiques ont été reportés comme permettant la diminution de la rigidité artérielle (tableau ci-dessous).

<i>Non-pharmacological</i>	<i>Pharmacological</i>
Exercise training	Anti-hypertensive treatment
Dietary changes	Diuretics
Weight loss	Beta-blockers
Low-salt diet	ACE-inhibitors
Moderate alcohol consumption	AT1 blockers
Garlic powder	Calcium channel antagonists
Alpha-linoleic acid	Treatment of congestive heart failure
Fish oil	ACE-inhibitors
HRT	Nitrates
	Hypolipidaemic agents
	Statins
	Antidiabetic agents
	Thiazolidinediones
	AGE-breakers
	Alagebrium (ALT-711)

*Traitement pharmacologique et non pharmacologique associés à une réduction de la rigidité artérielle
(Laurent et al, Eur Heart J 2006)*

Cependant, une problématique majeure qui reste à résoudre est l'évaluation de l'impact d'une réduction de la rigidité artérielle sur les événements CV (facteurs pronostiques ? facteurs prédictifs ?) avec des études de grandes envergure et avec un suivi conséquent. Cela sous-tend deux questions :

- La réduction de la rigidité artérielle est-elle un objectif thérapeutique en terme de réduction de la morbi-mortalité CV ?
- Une stratégie thérapeutique ayant pour objectif de « normaliser » la rigidité artérielle a-t-elle un intérêt dans la prévention des événements CV par rapport à la prise en charge standard ?

Pour évaluer le degré de la rigidité artérielle, les facteurs majeurs à prendre en compte sont l'âge, la PA et dans une moindre mesure le sexe et les facteurs de risque CV.

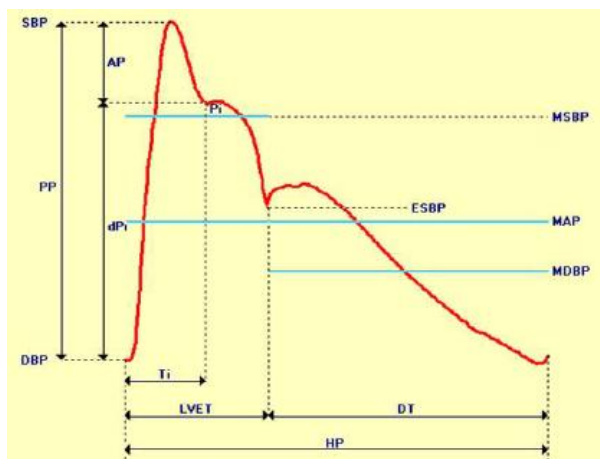
I.2.2 Les différentes mesures de la rigidité artérielle

I.2.2.1 L'index d'Amplification

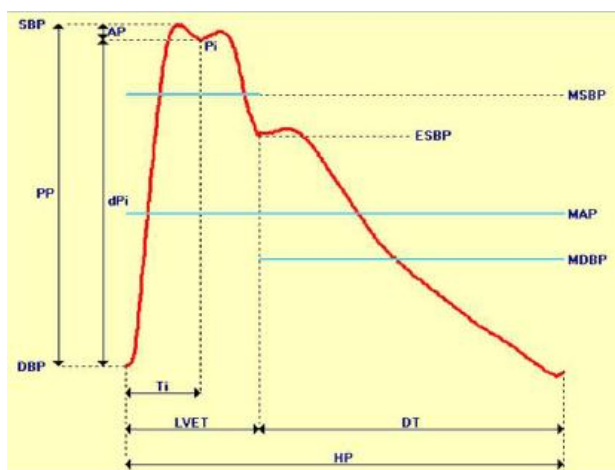
L'Index d'Amplification (IA) est le ratio des différences d'amplitude entre l'onde secondaire (réfléchie) et la primaire (éjectée). Avec l'augmentation de la rigidité artérielle et des résistances vasculaires périphériques, l'amplitude de l'onde réfléchie est augmentée et donc l'IA augmente.

L'IA reflète la rigidité de l'arbre artériel systémique (Nichols et al, Am J Hypertens 2005).

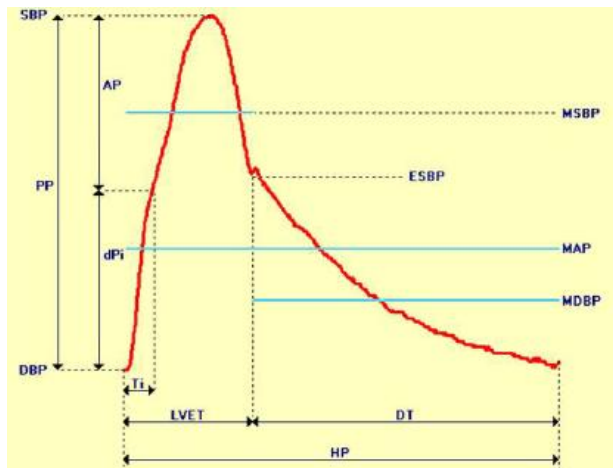
Sujet jeune, l'IA est négatif :



Chez le sujet adulte, l'IA est inférieur à 15-20% :



Chez le sujet âgé, l'IA est positif et $>20\%$:



Les facteurs qui influencent le plus l'IA sont:

L'âge : plusieurs études rapportent de manière consistantes une augmentation de l'IA avec l'âge (Mc Eniery et al, J Am Coll Cardiol 2005 ; Kelly et al, Circulation 1989 ; Hayward et al, J Am Coll Cardiol 1997). Les changements de l'IA sont prédominants dans la population des sujets jeunes (moins de 50 ans), suggérant que l'IA pourrait être un marqueur sensible du vieillissement artériel dans cette population (Mc Eniery et al, J Am Coll Cardiol 2005).

Le sexe : l'IA est plus élevée chez les femmes, indépendamment de la taille (Mc Eniery et al, J Am Coll Cardiol 2005 ; Hayward et al, J Am Coll Cardiol 1997).

PA : Une augmentation de l'onde de réflexion et de l'IA (Nichols et al, 5th edn. Arnold, London 2005) est reportée chez les sujets hypertendus. Cependant l'AI est aussi dépendant de la PA moyenne (Liao et al, Hypertension 1999) mais on ne sait pas dans quelle proportion l'augmentation de la PA moyenne peut expliquer la différence dans l'IA chez ces sujets.

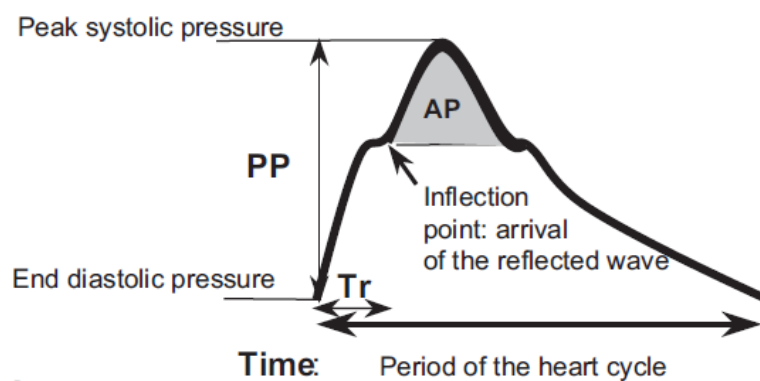
Fréquence cardiaque : Bien que la fréquence cardiaque n'influence pas PAS périphérique, la PA centrale est quand à elle significativement augmentée avec la diminution de la fréquence cardiaque, ce qui peut être un facteur confondant (Williams et al, J Am Coll Cardiol 2009).

Plusieurs études ont montré que l'IA est sensible à l'effet de la fréquence cardiaque (Albaladejo et al, Hypertension 2001 ; Wilkinson et al, Am J Hypertens 2001).

Enfin, les β -bloquants non vasodilatants peuvent augmenter la vasoconstriction et faciliter le retour de l'onde réfléchie en phase de systole tardive plutôt que diastole, augmentant ainsi l'IA (Lee et al. Circ J 2010).

1.2.2.2 L'amplification de la Pression Pulsée

L'éjection du sang dans l'aorte génère une onde de pression (onde primaire) qui se propage le long de l'arbre artériel vasculaire. L'onde réfléchie (onde secondaire) se propage en remontant l'aorte ascendante. Quand la rigidité artérielle augmente, les deux ondes se propagent plus rapidement le long des vaisseaux. La conséquence est une augmentation de la pression aortique durant la systole et une réduction durant la diastole : ce phénomène est appelé amplification de la pression pulsée (aPP). (Lokaj et al, Eur J cardiovasc Med 2011)



Définition de l'amplification de la PP (Avolio et al, Hypertension 2009)

Comme pour l'IA, plusieurs déterminants de l'aPP sont rapportés dans la littérature (McEniery et al, Hypertension 2008):

- L'âge est le principal déterminant non modifiable associé à une diminution de l'aPP
- Le second déterminant le plus important est le sexe : en effet l'aPP est plus faible chez les femmes dû au fait que les femmes ont un IA plus important et que la taille est positivement associée à l'APP.

- Les sujets avec des facteurs de risque CV traditionnels comme l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabac ou les pathologies CV ont une aPP plus faible, dépendante de l'âge, du sexe, de la taille et de la fréquence cardiaque.
- Il existe une relation entre la PA moyenne et l'aPP chez les hypertendus non traités, bien que cette relation peut être altérée par chez les sujets hypertendus traités. En effet, le tableau ci-dessous montre l'impact des différentes classes d'antihypertenseurs sur l'aPP.

Antihypertensive Drug Classes (No. of Available Studies*)	Reduction of Central BP Beyond Peripheral BP*	Change in BP Amplification
Diuretics (4)	0/2/2	Neutral/decrease
BBs (6)	0/6/0	Decrease
ACEIs (11)	8/1/2	Increase
ARBs (4)	2/0/2	Increase/neutral
CCBs (3)	2/0/1	Increase/neutral
Nitrates (3)	3/0/0	Increase

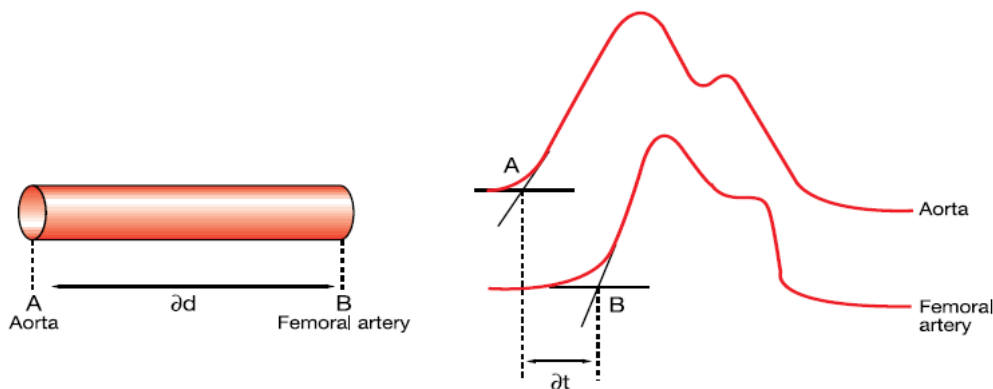
Effets des différentes classes d'antihypertenseurs sur l'aPP (Avolio et al, Hypertension 2009)

D'autres mesures comme la pression centrale et la VOP peuvent être utilisées pour évaluer la rigidité artérielle. Cependant elles ne sont pas interchangeables (Laurent et al, Eur Heart J 2006) : en effet elles ont des déterminants différents et les conditions physiopathologiques (telle que l'âge) et les traitements impactent de manières différentes ces mesures. De plus, et c'est le point le plus important, la VOP est la seule mesure directe de la rigidité artérielle. De ce fait, les recommandations internationales actuelles désignent la VOP comme le « gold standard » pour la mesure de la rigidité artérielle (Guidelines ESH/ESC).

I.2.2.3 La Vitesse de l'Onde de Pouls (VOP)

La vitesse d'onde de pouls (VOP), mesure directe de la rigidité artérielle, est devenue un outil important dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (CV).

La vitesse mesure le rapport distance/temps parcourue de l'aorte à l'artère fémorale.



$$\text{VOP} = \text{Distance (D)} / \text{Temps de propagation } (\Delta T) \text{ m/sec}$$

Mesurée généralement sur 10 pulsations

L'onde de pouls a deux composantes : une onde incidente, et une onde réfléchie qui dépend du niveau des résistances périphériques, de la distance par rapport au site de réflexion et de la compliance artérielle. Les ondes de réflexion expliquent le phénomène d'amplification de pression le long de l'arbre artériel et les changements de morphologie au cours de l'âge et de l'HTA. L'étude de la forme de cette onde et de sa vitesse de propagation va renseigner sur les interactions entre le ventricule gauche, les résistances périphériques et la compliance artérielle. Elle va donner une explication aux changements constatés le long de l'arbre artériel, au cours du vieillissement, lors de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque ou après l'utilisation de vasodilatateurs (Abassade P, Réalités cardiologiques, 2010).

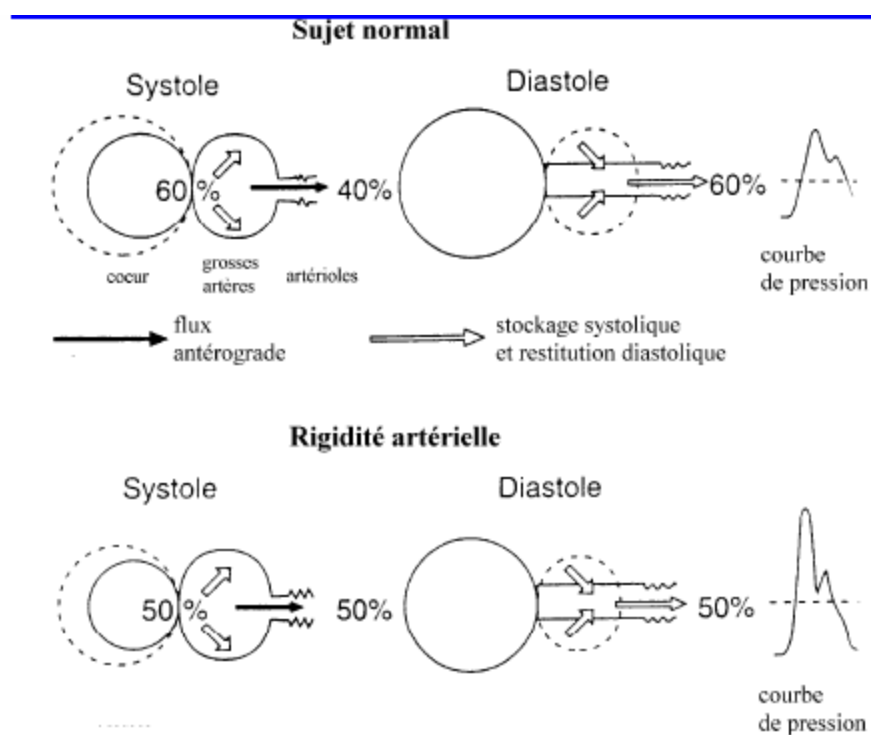
L'onde de pouls peut être mesurée de façon non invasive par une sonde crayon au niveau radial ou au niveau carotide. L'enregistrement au niveau carotide peut être assimilé à la

pression centrale, et réclame une plus grande habileté technique. L'enregistrement au niveau radial est plus facile.

Chez le sujet jeune, le ratio débit aortique/grosse artère (flux antérograde) est de 60%/40% avec une restitution diastolique de 60% (figure ci-dessous). La rigidité artérielle correspond à un déséquilibre dans le ratio (50%/50%) ainsi que dans la restitution diastolique (50%).

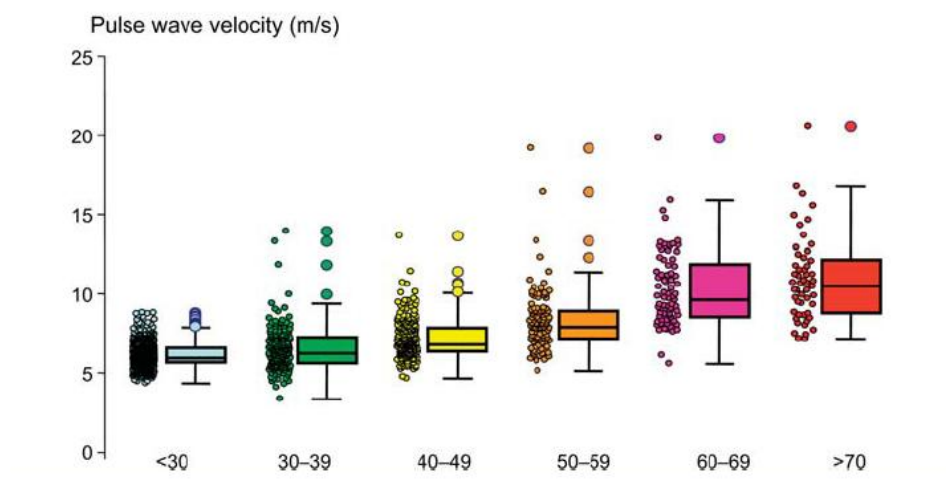
Ceci se traduit par une amplitude du pic plus importante et un retour des ondes plus précoce (qui traduit la diminution de la compliance). L'augmentation de la rigidité artérielle et l'augmentation des résistances périphériques conduisent à une augmentation de la VOP et à une plus grande précocité des ondes de retour dans le cycle (London et al, J Hypertens 1999).

On observe ce phénomène chez les sujets hypertendus et les sujets âgés.



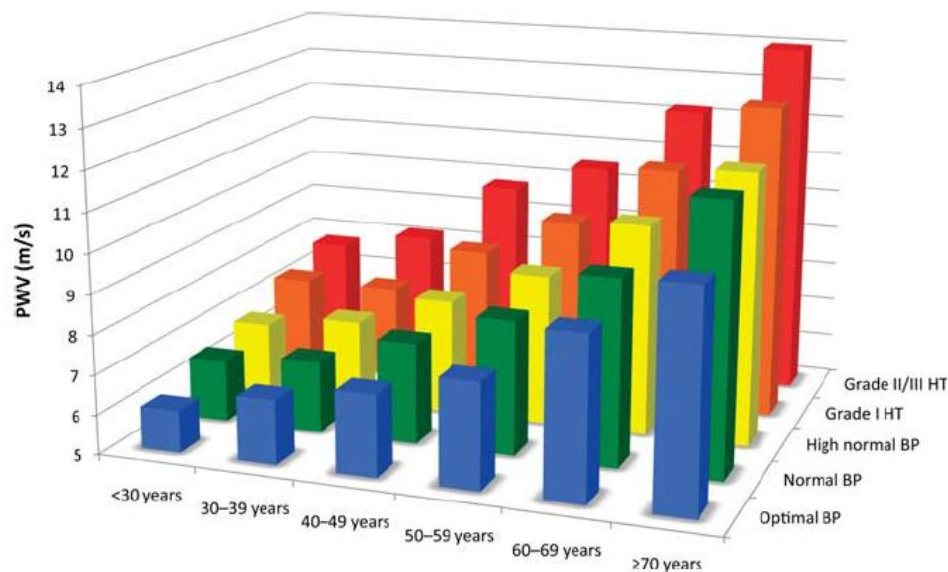
Courbe de pression chez le sujet jeune et dans la rigidité artérielle (London et al, J Hypertens 1999)

Les valeurs normales de la VOP ont été établies par le groupe collaboratif sur la VOP de la Société Européenne de Cardiologie sur près de 17 000 sujets (The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, Eur Heart J 2010). Les valeurs (figure ci-dessous) sont fonction de l'âge des sujets avec une médiane de 6,1 (5,3-7,1) m/s pour les sujets de moins de 40 ans et 10,6 (8,0-14,6) m/s pour les sujets de plus de 70 ans.



Valeurs moyennes de la VOP en fonction de l'âge
(The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, Eur Heart J 2010)

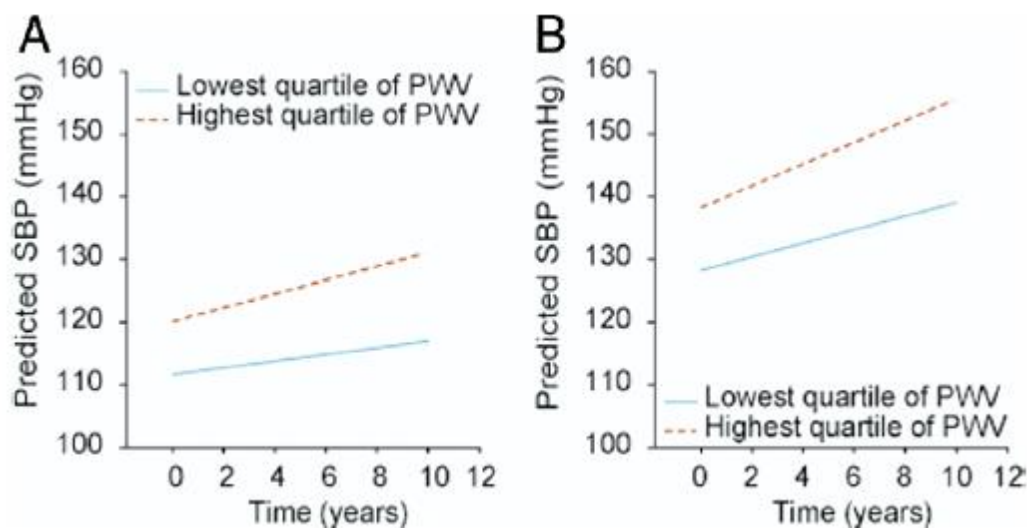
Après l'âge, la pression artérielle est le deuxième facteur important influençant la VOP : Les 5 grades de pression artérielle établis par la Société Européenne d'Hypertension (ESC guidelines 2007) sont la PA optimale (PAS<120 mmHg et PAD<80 mmHg), la PA normale (PAS comprise entre 120 et 129 mmHg et/ou PAD comprise entre 80 et 84 mmHg), la PA normale haute (PAS comprise entre 130 et 139 mmHg et/ou PAD comprise entre 85 et 89 mmHg), l'hypertension de grade I (PAS comprise entre 140 et 159 mmHg et/ou PAD comprise entre 90 et 99 mmHg) et l'hypertension de grade II/III (PAS $\geq$ 160 mmHg et/ou PAD $\geq$ 100 mmHg). Quand on étudie les valeurs de VOP en fonction de l'âge et du niveau de pression artérielle, la VOP passe de 6,0 (5,2-7,0) m/s pour les sujets de moins de 30 ans avec une PA optimale à 13,5 (10,3-18,2) m/s pour les sujets de plus de 70 ans avec une hypertension de grade II/III (figure ci-après).



*Valeurs moyennes de la VOP en fonction de l'âge et de la PA
(The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, Eur Heart J 2010)*

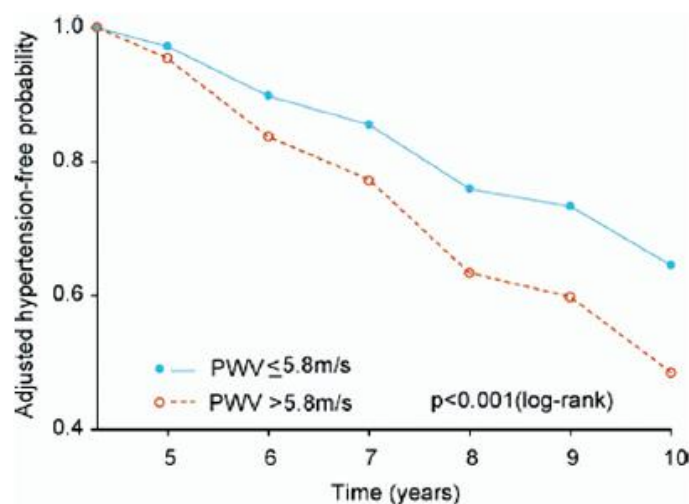
I.2.3 La VOP comme marqueur de progression vers l'hypertension

La Baltimore longitudinal study of aging (Najjar et al, J Am Coll Cardiol 2008) avait pour objectif d'évaluer la valeur prédictive de la VOP dans l'augmentation de la PAS et l'incidence de l'hypertension. 449 sujets normotendus ou hypertendus non traités ont été suivis pendant près de 5 ans. L'âge moyen était de 53 ± 17 ans avec une PA moyenne de 95 ± 11 mmHg. Après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, la PA moyenne, la VOP était un facteur pronostique indépendant de l'augmentation de la PAS ($p=0,003$ pour l'interaction avec le temps). Un sujet de 40 ans avec une VOP dans le quartile le plus haut avait en moyenne une PAS plus haute que celui du même âge dans le quartile le plus bas de VOP (120 mmHg vs. 111 mmHg) et une augmentation accélérée à 10 ans de la PAS (11 mmHg vs. 5 mmHg). Ces résultats sont retrouvés chez le sujet de plus de 70 ans avec une PAS encore plus élevée (138 mmHg vs. 128 mmHg) et une progression à 10 ans encore plus marquée (17 mmHg vs. 11 mmHg) (figures ci-après).



*Evolution de la PAS dans le temps en fonction de l'évolution de la VOP
(Najjar et al, J Am Coll Cardiol 2008)*

Dans la sous-population de 306 sujets normotendus à l'inclusion, la VOP était un facteur pronostique indépendant d'hypertension. En effet, chaque variation à la hausse de 1 m/s de la VOP augmentait le risque de 10% (HR=1,10, IC95% 1,00-1,30) (figure ci-dessous).



Courbe d'incidence de l'hypertension en fonction de la VOP (Najjar et al, J Am Coll Cardiol 2008)

Une autre étude de grande ampleur a montré cette relation. Une analyse de 1759 descendants (âge moyen de 60 ans) de la cohorte de Framingham a évaluée la relation entre la rigidité artérielle, la PA et la progression vers une hypertension (Kaess et al, JAMA 2012). L'augmentation de la VOP était fortement associée au risque d'hypertension après ajustement

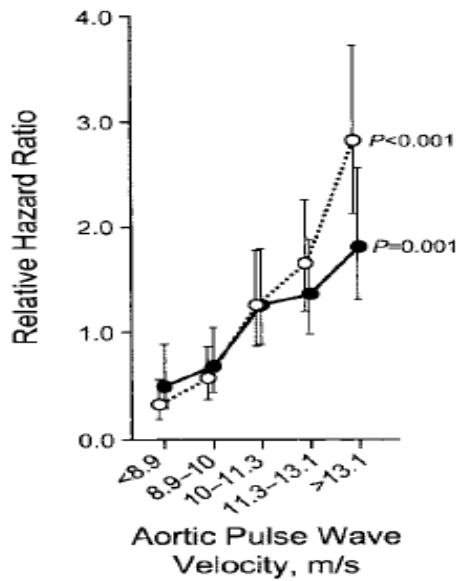
sur l'âge, le sexe, l'IMC, la taille et le niveau de triglycérides: en effet, chaque augmentation d'une déviation standard de la VOP augmentait le risque de développer une hypertension de 30% (HR=1.30, p=0,04)

I.2.4 La VOP comme facteur de risque CV

I.2.4.1 Population générale

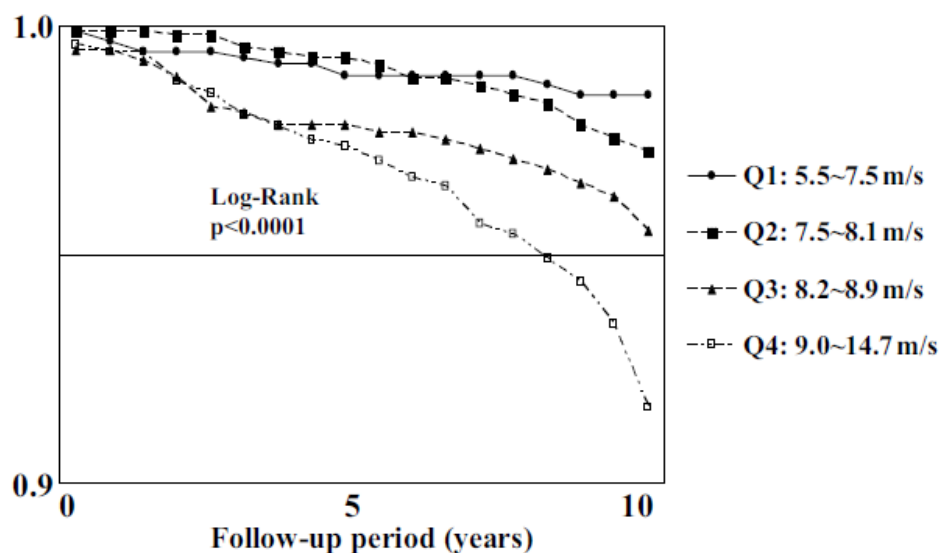
La Baltimore Longitudinal Study of Aging (Waldstein et al, Hypertension 2008) a évalué l'impact de la VOP sur le déclin cognitif chez 582 des 1749 sujets qui avaient une valeur de VOP à l'inclusion dans l'étude et durant un suivi de près de 11 ans. L'âge moyen était de 57 ans et les valeurs de PAS et PAD étaient respectivement de 129±21 mmHg et 80±11 mmHg. Une augmentation de la VOP était significativement associée au déclin cognitif sur des tests tels que la mémoire non verbale, l'apprentissage verbal et l'appel à la mémoire (p<0,05).

Hansen et al (Hansen et al, Circulation 2006) ont montré dans une analyse multivariée chez 1678 sujets entre 40 et 70 ans, dont 63,8% étaient normotendus, une augmentation de 20% (IC95% 1,01–1,41) du risque de mortalité CV et de 16% (IC95% 1,00-1,35) du risque de maladie coronaire pour chaque augmentation de 3,4 m/s de la VOP après ajustement sur le sexe, l'âge, l'IMC (Indice de Masse Corporelle), la PAM, le tabac et la consommation d'alcool. Lorsque l'on analyse l'impact des quintiles de VOP sur un critère composite (mortalité toutes causes et mortalité CV), le risque d'événement est multiplié par 2 pour une VOP>13,1 m/s (après ajustement sur l'âge et le sexe, cercle rempli noir) alors que ce même risque est réduit de 50% pour une VOP<8,9 m/s (figure ci-après).



*Risque relatif d'événements CV en fonction des valeurs de VOP non ajusté (rond blanc) et ajusté sur l'âge et le sexe (rond noir)
(Hansen et al, Circulation 2006)*

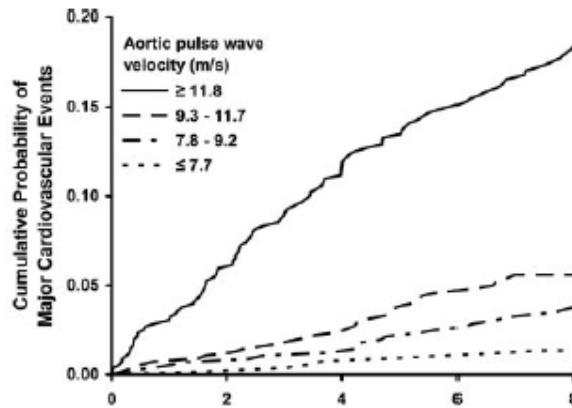
Dans une population japonaise de 3960 sujets âgés en moyenne de $61,0 \pm 5,5$ ans (Inouie et al, Circ J 2009), le dernier quartile de VOP (valeurs entre 9,0 et 14,7 m/s, figure ci-dessous) augmentait le risque de pathologies CV de 83% (HR= 1,83, IC95% 1,02-3,29) comparé au premier quartile de VOP (valeurs entre 5,0 et 7,5 m/s).



*Corrélation entre les quartiles de VOP et le risque de pathologie CV
(Inouie et al, Circulation Journal 2009)*

Une étude de cohorte incluant 1272 sujets Taïwanais normotendus ou hypertendus non traités (Wang et al, Hypertension 2010), âgés en moyenne de 52 ans, a évalué la VOP et la mortalité toutes causes et CV prédictive à 15 ans. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la taille, la fréquence cardiaque et la PA, chaque augmentation de 2,4 m/s de la VOP était associée à une augmentation du risque de mortalité CV de 57% ($p<0,05$). On ne retrouvait pas cette relation pour la mortalité toutes causes mais l'analyse univariée montrait une augmentation significative de 50% pour les hommes ($HR=1,50$, $IC95\%$ 1,33-1,69) et de 76% pour les femmes ($HR=1,76$, $IC95\%$ 1,54-2,01).

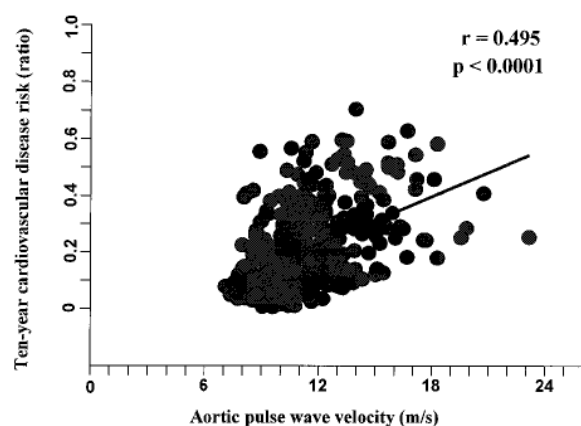
L'étude la plus récente a inclus 2232 sujets de la Framingham Heart Study (Mitchell et al, Circulation 2010). L'âge médian était de 63 ans avec des valeurs moyennes de 127 ± 20 mmHg et 74 ± 10 mmHg pour la PAS et la PAD respectivement. Dans l'analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, la PAS, le traitement antihypertenseur, le cholestérol, le tabac et le diabète, la VOP était associée à une augmentation de 48% du risque de maladie CV ($HR=1,48$, $IC95\%$ 1,16-1,91). Quand on analyse la survenue d'une maladie CV en fonction des quartiles de VOP et après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque standards, l'étude montre que le risque de développer une maladie CV dans le quartile le plus haut ($VOP>11,8$ m/s) est multiplié par 3 ($HR=3,4$, $IC95\%$ 1,4-8,3) comparé au quartile le plus bas ($VOP<7,8$ m/s). La survie sans événement dans le quartile le plus bas est de plus de 99% à 8 ans vs. près de 80% pour le quartile le plus haut (figure ci-après).



Corrélation entre les quartiles de VOP et la probabilité cumulative de pathologie CV majeures (Mitchell et al, Circulation 2010)

I.2.4.2 Population hypertendue

Blacher et al (Blacher et al, Hypertension 1999) ont étudié 710 patients hypertendus. L'âge des sujets allait de 30 à 74 ans. L'étude montrait, après ajustement, une augmentation de la VOP en présence d'athérosclérose (14,9 m/s vs. 12,4 m/s, $p < 0.0001$). Les sujets avec une VOP supérieure à 15 m/s avaient un risque augmenté de 34% de développer une athérosclérose (HR ajusté=1,34, IC95% 1,03–1,76). De plus (figure ci-après), la VOP était significativement corrélée au risque de développer une maladie CV à 10 ans ($r = 0,495$, $p < 0,0001$).



Corrélation entre les valeurs de VOP et le risque à 10 ans de pathologie CV (Blacher et al, Hypertension 1999)

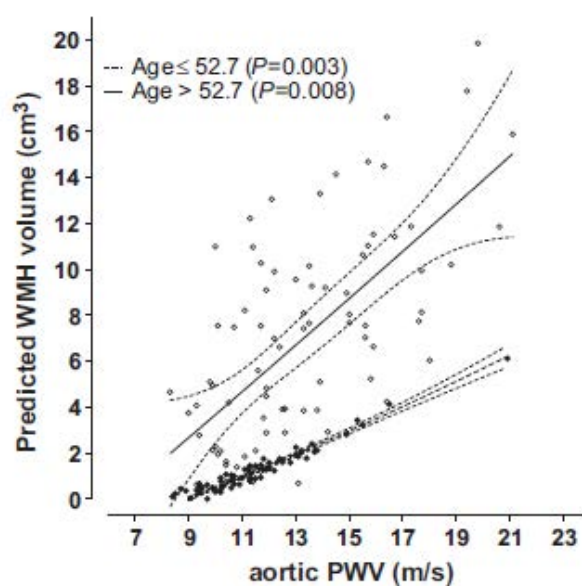
La présence d'une VOP >13 m/s, considérée seule, apparaissait être un facteur prédictif très puissant de mortalité CV. En effet, une VOP >13,5 m/s multipliait par 5 (HR=5,3, IC95% 3,4-8,4) le risque d'appartenir au groupe des sujets avec un haut risque CV (c'est-à-dire un risque de développer une maladie CV à 10 ans >20%). Ce risque était multiplié par 7 pour le risque de mortalité CV (risque de mortalité CV à 10 ans >5%).

Une cohorte de 1980 patients hypertendus consultant à l'Hôpital Broussais entre 1980 et 1996 (Laurent et al, Hypertension 2001) a évalué la relation entre la VOP et la mortalité CV. L'âge moyen était de 50 ans. 10% des patients avaient un antécédent de maladie CV. L'analyse multivariée montrait qu'un accroissement de 5 m/s de la VOP augmentait de 51% le risque de mortalité CV ($p=0,03$).

Boutouyrie et al ont évalué chez 1045 patients hypertendus âgés (Boutouyrie et al, Hypertension 2002), la relation entre la VOP avec, d'une part les événements coronaires (infarctus fatal et non fatal, revascularisation coronaire, angor), et d'autre part les événements CV totaux. Une VOP supérieure à 12,3 m/s était un facteur pronostique indépendant d'événements coronaires avec un risque multiplié par 3 (HR=2,66, IC95% 1,27-5,56) comparé à une valeur de VOP inférieure à 10 m/s. Cette augmentation du risque était de 50% (HR=1,49, IC95% 0,82-2,71) pour les événements CV totaux. De manière intéressante, on retrouvait ces résultats y compris chez les sujets qui étaient à faible risque d'événement CV évalué par le score de Framingham (HR=5,90, IC95% 2,22-15,68 et HR=3.31, IC95% 1,56-7,05 pour les événements coronaires et événements CV totaux respectivement).

La VOP est aussi un facteur important dans la survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) : chez 1715 hypertendus âgés en moyenne de 51 ans (Laurent et al, Stroke 2003), une corrélation a été établie entre VOP et AVC. En effet, une augmentation de 4 m/s de la VOP augmentait le risque d'AVC de 39% (HR= 1,39, IC95% 1,06–10,50).

La corrélation avec les pathologies cérébrales silencieuses a été mise en évidence dans une étude (Henskens et al, Hypertension 2008) chez 167 patients hypertendus non traités (169 ± 25 mmHg et 104 ± 12 mmHg pour la PAS et la PAD respectivement) avec un âge moyen de 52 ± 13 ans. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le volume cérébral, la PA moyenne et le rythme cardiaque, l'augmentation de la VOP était significativement associée avec une augmentation de l'hyperintensité du volume de matière blanche ($p < 0,05$), et avec une augmentation de 80% du risque d'infarctus lacunaire (HR=1,78, IC95% 1,06-2,99). La corrélation avec le volume de matière blanche reste significative quand on s'intéresse à la population jeune (< 53 ans) et moins jeune (> 53 ans) après ajustement sur l'âge, le sexe et le volume cérébral (figure ci-après). Notons que plusieurs études ont montré la relation entre l'hyperintensité de la matière blanche, l'infarctus lacunaire, l'incidence des AVC et la VOP (Boulanger et al, Stroke 2006 ; Vermeer et al, Stroke 2003).



Corrélation entre les valeurs de VOP et le volume de matière blanche (Henskens et al, Hypertension 2008)

L'épaisseur de la paroi intima média, un marqueur du processus athérosclérotique, et sa corrélation avec la VOP a été étudiée chez 177 sujets hypertendus (Krantz et al, BMC Cardiovasc Disord 2011). L'âge moyen était de 62 ans, et les valeurs de PAS et PAD étaient de $142,2 \pm 22$ mmHg et de $81,7 \pm 12$ mmHg respectivement. Les résultats ont montré que la VOP était significativement corrélée à l'épaisseur intima média et ce indépendamment des paramètres du score CV de Framingham ($p=0,016$)

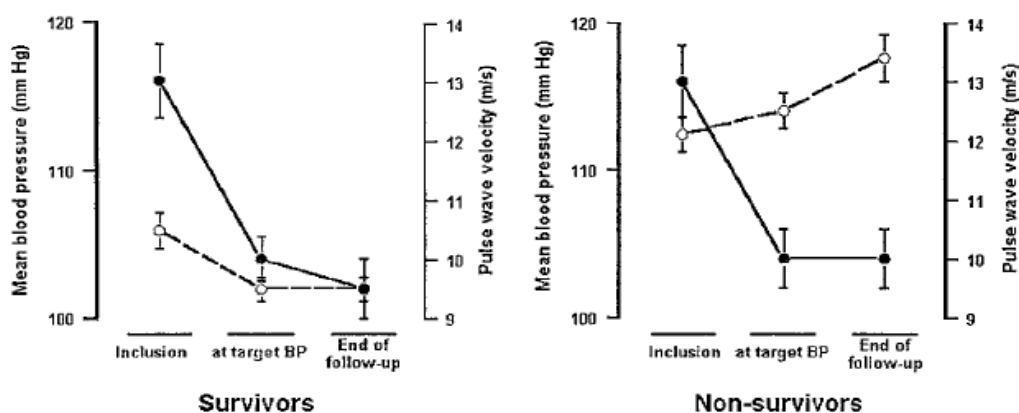
I.2.4.3 Population diabétique et insuffisante rénale

Cruickshank et al (Cruickshank et al, Circulation 2002) ont montré dans une analyse multivariée que chaque augmentation de 1 m/s de la VOP augmentait le risque de décès de 8% (HR=1,08, IC95% 1,03–1,14) dans une population de patients diabétiques ou ayant une intolérance au glucose.

L'impact de la VOP chez les patients avec une atteinte rénale au stade terminal a été évalué dans 3 études. London et al (London et al, Hypertension 2001) ont mesuré l'impact de la VOP sur la mortalité toutes causes et CV chez 180 patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. L'âge moyen était de 54 ans et les valeurs de PAS et PAD étaient de 156 ± 28 mmHg et 83 ± 15 mmHg respectivement. L'augmentation de 1 m/s de la VOP était associée à une augmentation de 16% de la mortalité toutes causes (HR=1,16, IC95% 1,06-1,28) et de 14% de la mortalité CV (HR=1,14, IC95% 1,02-1,26).

Dans une autre analyse (Guerin et al, Circulation 2001) effectuée chez 150 sujets âgés en moyenne de 52 ans, la relation entre la VOP et la mortalité toutes causes, ainsi que la mortalité CV a été évaluée. L'absence d'une diminution de la VOP en réponse à la diminution de la PA était un facteur pronostic indépendant de mortalité toutes causes (HR= 2,59, IC95% 1,51–4,43) ainsi que de mortalité CV (HR= 2,35, IC95% 1,23–4,51).

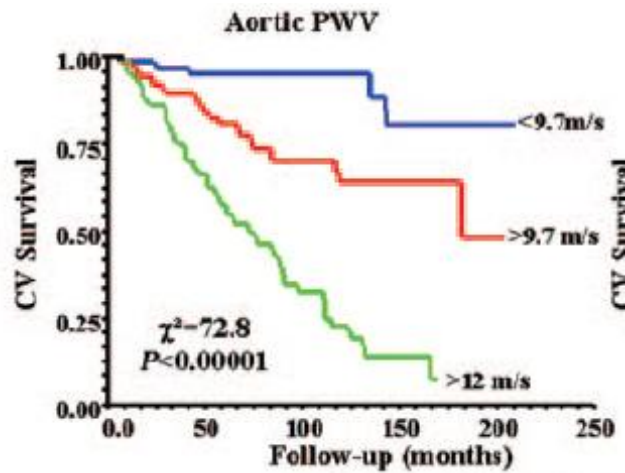
Les figures ci-après montrent pour les patients survivant à la fin du suivi (suivi médian de 58 mois) une diminution de la VOP en parallèle de la diminution de la PA moyenne.



Evolution de la VOP et de la PA chez les survivants et non survivants (Guerin et al, Circulation 2001)

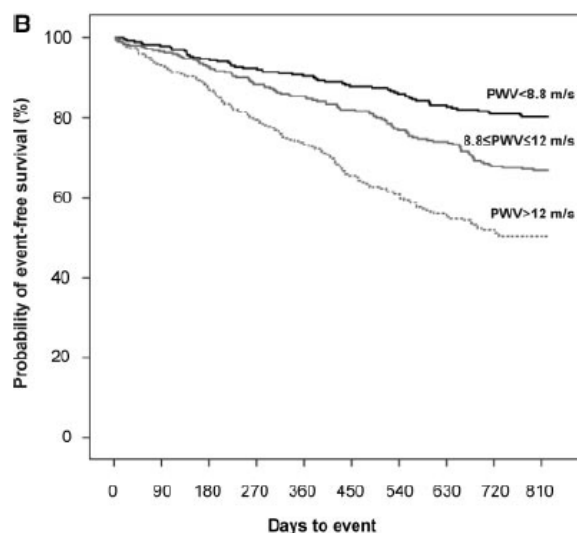
Une autre cohorte a confirmé la valeur pronostique de la VOP chez 305 patients (Pannier et al, Hypertension 2005) avec une insuffisance rénale terminale suivis durant une période médiane de 70 mois. L'âge moyen était de 53 ans et la PAS moyenne de 109 mmHg. La VOP se répartissait en tertiles (<9,7 m/s, entre 9,7 et 12 m/s et > 12 m/s). Il existait une corrélation significative entre la VOP et la mortalité cardiovasculaire. En effet, pour chaque augmentation de 1 m/s de la VOP augmentait le risque de mortalité CV de 12% (RR=1,12, IC95% 1,03-1,25) (figure ci-après).

La survie médiane CV du troisième tertile était de près de 70 mois alors qu'elle n'était pas atteinte pour le premier tertile avec une survie à 150 mois supérieure à 75% (p<0,00001).



Corrélation entre les tertiles de VOP et la survie CV (Pannier et al, Hypertension 2005)

Récemment, l'étude Internationale CORD (Verbeke et al, Clin J Am Soc Nephrol 2011), a montré chez 1084 sujets dialysés, suivis pendant 2 ans, que la VOP était significativement augmentée chez les sujets qui ont eu un événement majeurs (CV non fatal ou décès) comparée aux sujets sans événements. La VOP était un facteur prédictif indépendant d'événements CV non fatals et de mortalité toutes causes. En effet, chaque augmentation de 1 m/s de la VOP était associée à une augmentation de 15% de ces événements. La différence était aussi significative quand on comparait les tertiles de VOP (figure ci-dessous).

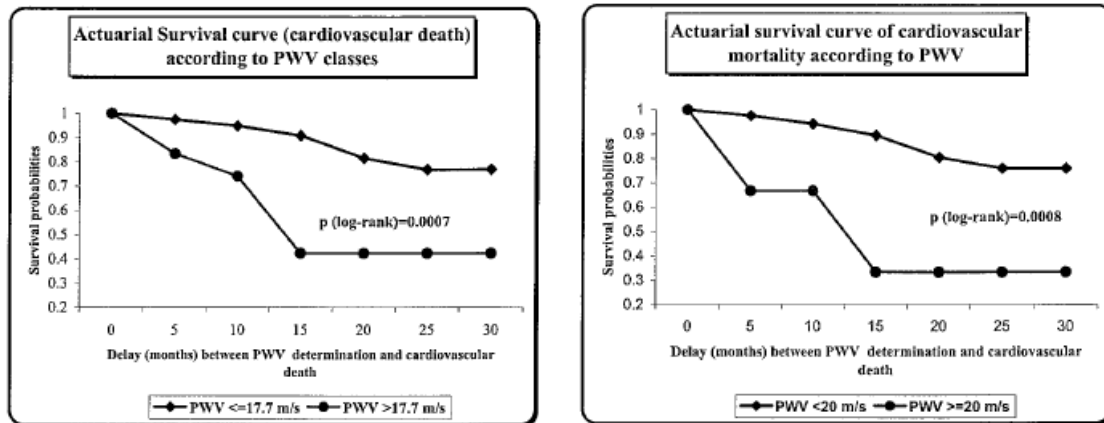


Courbes de survie en fonction de tertiles de VOP (Verbeke et al, Clin J Am Soc Nephrol 2011)

Enfin, une cohorte prospective a suivi 439 patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 2 à 5 (Karras et al. Hypertension 2012). Le débit de filtration glomérulaire moyen était de 37 ml/min. Après ajustement sur les facteurs de risque CV et rénaux, la rigidité artérielle était significativement associée à la mortalité toutes causes et aux événements CV (augmentation de 48% et de 35% du risque respectivement pour chaque incrémentation d'une déviation standard).

I.2.5 La VOP comme facteur de risque chez les sujets âgés

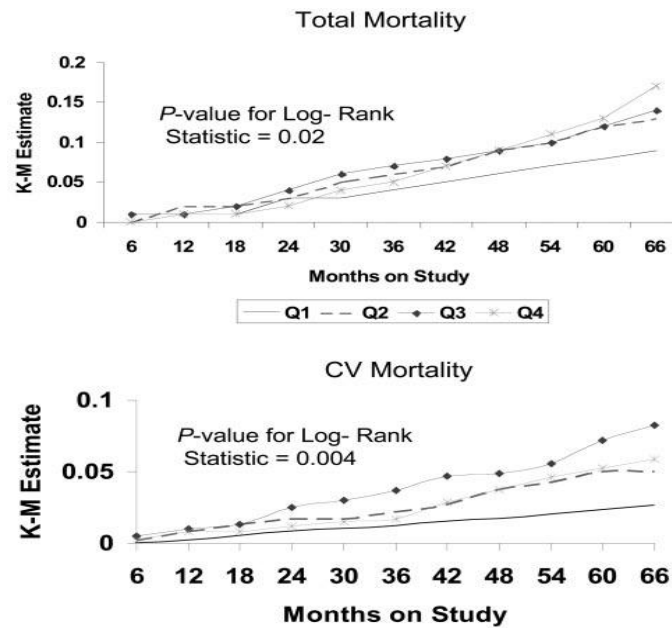
Cinq études se sont intéressées à la relation chez les plus de 70 ans. La première (Meaume et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001) a évalué la valeur pronostique de la VOP dans la population la plus âgée. En effet l'âge moyen des 141 sujets inclus était de 81 ans, le suivi ayant été réalisé pendant une durée médiane de 30 mois. La PA moyenne était de 96 ± 12 mmHg. Après ajustement sur la PAS, la PA moyenne, les antécédents CV, la clairance de la créatinine, l'autonomie, la glycémie, la CRP, le traitement antihypertenseur et l'administration de nitrate, chaque augmentation de 1 m/s de la VOP augmentait le risque de mortalité CV de près de 20% (HR=1,19, IC95% 1,03-1,37). De plus, ce risque était multiplié par 5 lorsque la VOP était supérieure à 17,7 m/s (HR=4,6, IC95% 1,4-15,7) et multiplié par 9 pour des valeurs supérieures à 20 m/s (HR=8,8, IC95% 1,5-50,9). Ce qui se traduisait par une médiane de survie de près de 15 mois pour les valeurs de VOP hautes alors que pour les valeurs de VOP basses on obtenait près de 80% de survie à 35 mois (figures ci-après).



*Corrélation entre les niveaux de VOP et la mortalité CV
(Meaume et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001)*

L'étude de Sutton et al (Sutton et al, Circulation 2005) a inclus 2488 patients avec un âge moyen de 73 ans. Les valeurs moyennes de PAS et PAD étaient de 136 mmHg et 72 mmHg respectivement. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la race, la PAS et le site de recrutement, il y avait une augmentation du risque de décès de 60% (HR=1,60, IC95% 1,10–2,32) pour le plus haut quartile de VOP comparé au plus bas.

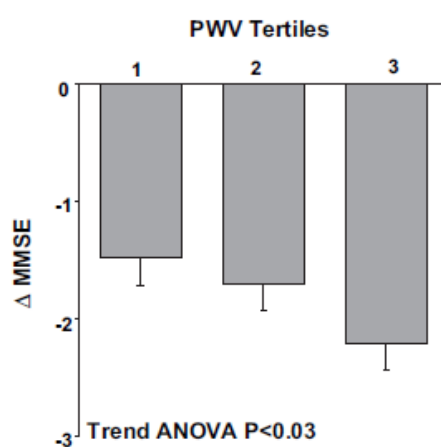
Ce risque était même multiplié par 2 (HR=1,98, IC95% 1,03–3,81) pour la mortalité d'origine CV. Pour les événements CV (figures ci-après), le risque était augmenté de 50% (HR=1,53, IC95% 1,09–2,13) pour les pathologies cardiaques, de 35% (HR=1,35, IC95% 0,87–2,10) pour l'insuffisance cardiaque et multiplié par 3 pour l'AVC (HR=3.2, IC95% 1,56–6,63).



*Corrélation entre les quartiles de VOP et le risque de décès CV et toutes causes
(Sutton et al, Circulation 2005)*

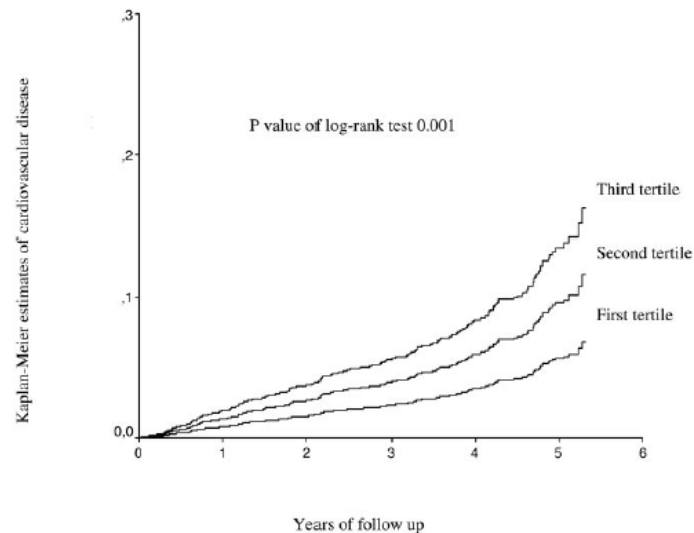
L'impact de la rigidité artérielle sur la fonction cognitive a été étudié chez 308 sujets consultant dans un centre gériatrique (Hanon et al, Stroke 2005). L'âge moyen était de 87 ans. Une maladie d'Alzheimer (MA) était présente chez 41% des sujets, une détérioration modérée de la fonction cognitive (DFC) chez 21% et une démence vasculaire (DV) chez 6% des sujets. La PAS était supérieure dans les groupes avec une atteinte cognitive ($p < 0,001$). Le MMSE (Mini Mental State Evaluation) avait une valeur de 29 ± 1 pour les sujets sans atteintes cognitives vs. 19 ± 5 pour les sujets avec une MA ($p < 0,0001$). La VOP était significativement supérieure chez les sujets avec une MA ($13,2 \pm 2,9$ m/s) et une DV ($15,2 \pm 3,9$ m/s) comparés aux sujets avec une fonction cognitive normale ($11,5 \pm 2,0$ m/s; $p < 0,01$). La VOP était aussi supérieure chez les sujets avec une DFC ($12,6 \pm 2,6$ m/s). Après ajustement sur l'âge, le sexe, la PAS, le niveau d'éducation, les pathologies cardiovasculaires et les traitements antihypertenseurs, il existait une corrélation significative entre la VOP et le statut cognitif ($p < 0,001$) : pour chaque augmentation de 2 m/s de la VOP, le risque de développer une MA augmentait de 73% (HR=1,73, IC95% 1,27-2,47). Ce risque était multiplié par 3 pour la DV (HR=3,52, IC95% 1,87-8,05).

Ces résultats sont concordants avec la sous analyse de l'étude PARTAGE (Benetos et al, J Am Med Dir Assoc 2010) qui a évalué chez 873 sujets de plus de 80 ans et institutionnalisés la relation entre la VOP et le déclin cognitif. Après ajustement sur la PA moyenne, l'âge, le niveau d'éducation, l'ADL (Activity of Daily Living) et le MMSE à l'inclusion, il existait une corrélation entre la valeur de la VOP et le score MMSE (figure ci-dessous): en effet, la diminution du score MMSE était plus prononcée pour le dernier tertile de VOP comparé au premier (Δ MMSE= $-2,20 \pm 3,98$ vs. $-1,42 \pm 3,60$, $p < 0,03$).



Evolution du score MMSE en fonction des tertiles de VOP (Benetos et al, J Am Med Dir Assoc 2010)

Enfin, dans la Rotterdam Study (Mattace-Rasso et al, Circulation 2006), 2835 sujets en apparente bonne santé ont été suivis pendant 4 ans. L'âge moyen était de 72 ans. La PA moyenne était de 106 ± 12 mmHg. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la PA moyenne et le rythme cardiaque, le risque de décès toutes causes était augmenté de plus de 40% (HR=1.43, IC95% 1,06–2,00) dans le tertile de VOP le plus haut comparé au tertile le plus bas. Le risque était multiplié par deux (HR=2,02, IC95% 1,22–3,34) pour les pathologies CV (figure ci-après). Ce même ordre de grandeur était constaté pour ce qui concerne les pathologies cardiaques (HR=2.45, IC95% 1,29–4,66) et l'AVC (HR=2,28, IC95% 1,05–4,96).



Corrélation entre les tertiles de VOP et le risque de pathologie CV (Mattace-Rasso et al, Circulation 2006)

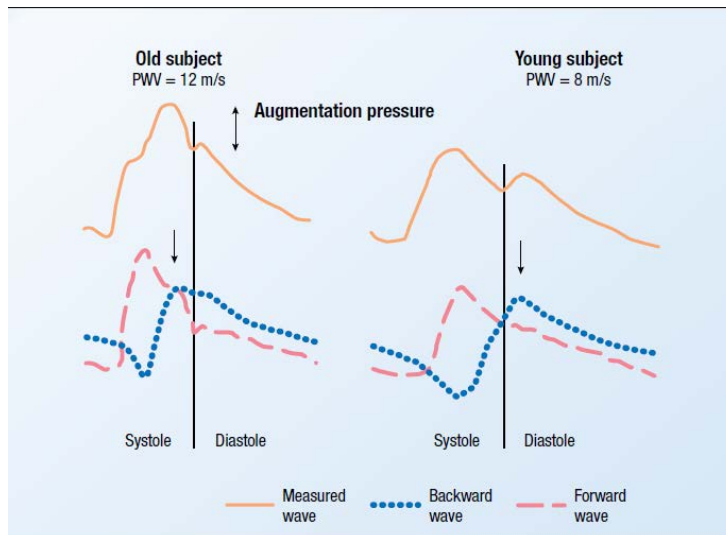
I.2.6 Les déterminants de la VOP

Plusieurs déterminants ont été mis en évidence pour la vitesse d'onde de pouls (DeLoach et al, Clin J Am Soc Nephrol 2008), liés aux caractéristiques du patient, à ses facteurs de risque ou au processus physiopathologique de la rigidité artérielle :

Caractéristiques des patients :

Age: L'âge a l'effet le plus clair sur la VOP. La résultante de l'âge est une altération du composant élastique du mur artériel qui génère une augmentation de la rigidité. Un grand nombre d'études ont évalué l'effet de l'âge sur la VOP (Mitchell et al, Hypertension 2004 ; Mc Eniery et al, J Am Coll Cardiol 2005 ; Franklin et al, Circulation 1997). La plupart des études suggèrent une relation linéaire avec une augmentation de la VOP liée à l'âge. A l'inverse de l'IA, les changements de la VOP sont les plus marqués chez les plus de 50 ans. De ce fait, la VOP pourrait être un marqueur plus sensible du vieillissement artériel chez les plus de 50 ans.

Chez les sujets jeunes, l'onde de réflexion (flèche) revient à la racine de l'aorte durant la diastole. Par contre chez le sujet âgé, la VOP augmente et l'onde réfléchie revient durant la systole (figure ci-après).



Contours de la pression centrale chez le sujet jeune et le sujet âgé (Izzo et al, Rev Cardiovasc Med 2001)

Sexe : La relation entre le sexe et la VOP est sujet à controverse. Une augmentation plus importante de la rigidité a été observée chez les femmes, et particulièrement après la ménopause. Elle a été rapportée et attribuée aux modifications hormonales (Waddell et al, J Hypertens 2001). Cet effet pourrait en partie expliquer une plus grande prévalence de l'hypertension systolique isolée chez les femmes. De plus, une étude a montré une élévation de la VOP liée à l'âge parmi les femmes (Smulyan et al, J Am Coll Cardiol 2001). Cependant, la plupart des études n'ont pas montré de différence sur la rigidité liée à l'âge entre les hommes et les femmes (Heijden-Spek et al, Hypertension 2000 ; Pearson et al, Am Heart J 1994 ; Bortolotto et al, Hypertension 1999).

Facteurs de risques :

PA systolique et PP: Une des plus importantes limites de l'interprétation de la VOP est qu'elle est significativement influencée par la PA. La PAS et la PP contribuent à la rigidité artérielle liée à l'âge en augmentant la magnitude de la composante pulsatile à chaque pulsation cardiaque (Laurent et al, Hypertension 2007). L'augmentation de la PA chez un individu va augmenter la VOP. Parce que l'augmentation de la PA augmente la tension de la paroi artérielle, ajoutant une rigidité fonctionnelle à l'artère, la PA devient un facteur confondant.

Insuffisance rénale: Les données les plus impressionnantes des effets de la rigidité artérielle sur les événements CV proviennent des populations avec une insuffisance rénale terminale. Bien qu'il soit clairement établi que la VOP augmente avec l'insuffisance rénale, les mécanismes ne sont pas bien encore bien élucidés et sont sujets à recherches.

Diabète: Le diabète impacte la VOP et ce indépendamment des autres comorbidités ou phénomènes physiopathologiques comme par exemple la PAS, l'insuffisance rénale ou l'âge (Shoji et al, J Am Soc Nephrol 2001 ; Salomaa et al, Circulation 1995). Pendant longtemps le diabète a été utilisé comme modèle d'accélération du vieillissement (Sowers et al, Med Clin North Am 1988), l'accumulation de matériel inélastique dans le mur artériel et leur glycation est le principal mécanisme de l'effet du diabète sur la VOP (Zieman et al, J Hypertens 2007). Une revue de la littérature (Stehouwer et al, Diabetologia 2008) montre une consistance sur la relation entre diabète de type 1 et 2 et VOP : en effet, la VOP est augmentée chez les diabétiques et elle l'est d'autant plus quand le diabète est associé à des complications micro- et macro-vasculaires. De plus, l'augmentation de la VOP avec l'âge est plus importante chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Processus physiopathologique :

Calcification: La calcification artérielle joue un rôle important dans la rigidité artérielle, et plus spécifiquement dans les populations avec une insuffisance rénale terminale (Blacher et al, Hypertension 2001). La régénération osseuse, couplée avec un traitement à base de vitamine D ou de calcium augmente le risque de dépôt calcique dans l'aorte (Raggi et al, Hypertension 2007). La charge aortique de calcium est directement reliée à la VOP (Raggi et al, Kidney Int 2007). Dans la Rotterdam study (Oudink et al, J Hum Hypertens 2008) qui évaluait 698 sujets, il a été montré une association entre la calcification carotidienne et la VOP. Ces résultats sont retrouvés chez 101 patients (âge moyen de 60 ans) avec une insuffisance rénale et suivis pendant 24 mois (Sigrist et al, Clin J Am Soc Nephrol 2007) :

l'évolution du score de calcification était corrélée avec la VOP ($r=0,329$, $p<0,05$). Il est intéressant de noter que la corrélation entre le score et l'élévation de la VOP était significativement maintenue à 12 et 24 mois.

Protéines de la paroi artérielle : Comme décrit précédemment, la rigidité est aussi reliée à la présence d'élastine et de collagène. Le collagène s'accumule aussi avec l'âge et les comorbidités comme l'hypertension, le diabète et le tabac.

Apport sodique: L'apport sodique est naturellement relié à l'augmentation de la PAS et donc de la rigidité, cependant il existe des données dans des modèles d'hypertension où la rigidité artérielle résulte d'une augmentation de l'apport sodique indépendante de la PA (Safar et al, Cardiovasc Res 2000).

D'autres déterminants sont impliqués comme le traitement (pharmacologique et non pharmacologique) : L'effet sur la PA centrale a été évalué avec un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine 2, l'olmesartan, en association avec un inhibiteur calcique ou un diurétique (Matsui et al, Hypertension 2009). Alors que la PA périphérique était similaire entre les 2 groupes, la réduction de la PA centrale était significativement supérieure avec la combinaison olmesartan/inhibiteur calcique. De manière intéressante, la VOP a aussi été réduite de manière significative. Ces résultats suggèrent que les effets des traitements antihypertenseurs sur la rigidité artérielle peuvent être différents.

Depuis 2007, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prise en charge de l'hypertension artérielle intègrent la mesure de la VOP dans l'évaluation du risque cardiovasculaire sous le chapitre OD : atteinte d'organe (ESC guidelines 2007). Une valeur de VOP supérieure à 12 m/s classe les sujets normotendus dans un risque CV modéré. Cette valeur associée à une PAS>130 mmHg ou une PAD>85 mmHg classe les sujets dans un risque CV élevé et très élevé pour les hypertendus de Grade 3 (PAS≥180 mmHg ou PAD≥110 mmHg).

Other risk factors, OD or Disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Détermination du risque CV additif (Société Européenne de Cardiologie et d'Hypertension)

Malgré la valeur pronostique très élevée de la VOP dans l'évaluation du risque CV, et quelque soit l'âge, son utilisation en routine n'est pas recommandée pour plusieurs raisons (ESC guidelines, Eur Heart J 2007 ; ACCF/AHA guidelines, J Am Coll Cardiol 2010) : sa disponibilité, son coût non négligeable et l'effet « opérateur » dans la prise de mesure.

I.3 Corrélation entre pression artérielle périphérique et vitesse

d'onde de pouls

Amar et al (Asmar et al, Hypertension 2001) ont évalué chez 993 sujets âgés de 35 à 64 ans la corrélation entre la VOP et les facteurs de risque CV. Chez les 746 sujets n'étant pas traités pour une hypertension, un diabète ou une hypercholestérolémie, l'analyse multivariée montrait une corrélation significative entre la VOP et la PAS ($\beta=0,0036$, $p<0,0001$) avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,47 ($p<0,01$). Ces résultats sont retrouvés pour les 247 sujets traités pour une hypertension, un diabète et/ou une hypercholestérolémie ($\beta=0,045$, $p<0,0001$ avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,53, $p<0,01$).

Chez 1272 sujets normotendus ou hypertendus non traités avec un âge moyen de 52 ans, Wang et al (Wang et al, Hypertension 2010) ont montré une corrélation significative : en effet le coefficient de Pearson était de 0,43 ($p<0,001$) chez les femmes et de 0,37 ($p<0,001$) chez les hommes. On retrouvait le même ordre de grandeur dans l'étude d'Amar et al (J Hypertens 2001) qui ont montré chez 993 sujets entre 35 et 64 ans une corrélation significative que ce soit chez les sujets non traités pour leurs facteurs de risque CV ($r=0,47$, $p<0,05$) ou traités ($r=0,53$, $p<0,05$).

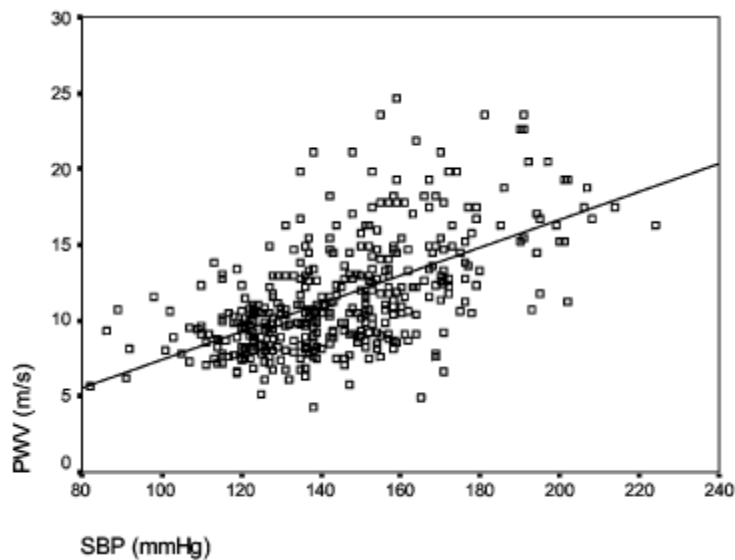
La Caerphilly prospective study (Mc Eniery et al, Hypertension 2010) a évalué chez 825 hommes la relation entre la VOP et les autres facteurs de risques CV. Il existait une corrélation significative entre la VOP et la PAS ($\beta=0,43$, $p<0,001$). Cependant elle comparait la PAS mesurée à l'inclusion et la VOP à la fin du suivi c'est-à-dire 20 ans plus tard. De plus les populations différaient entre les 2 points de mesures : en effet l'âge moyen était de 56 ans et de 74 ans vingt ans plus tard ($p<0,001$).

Une analyse de l'étude Framingham (Mitchell et al, Hypertension 2004) a mis en exergue chez 188 hommes (âge moyen 56 ans) une corrélation significative avec un coefficient de

corrélation égal à 0,21 ($p<0,05$). Ce coefficient était de 0,24 chez les 333 femmes incluses dans l'étude (âge moyen 57 ± 8 ans).

Calvo-Vargas (Calvo-Vargas et al, Hypertension 2003) a montré chez 415 sujets avec un âge moyen de 57 ans une corrélation significative avec la PAS clinique ($r=0,38$, $p<0,01$) et la PAS par automesure ($r=0,46$, $p<0,01$).

Dans une population de 397 patients diabétiques avec un âge moyen de 60 ans (Cruickshank et al, Circulation 2002), il a été rapporté une relation significative linéaire entre la VOP et la PAS (figure ci-dessous).

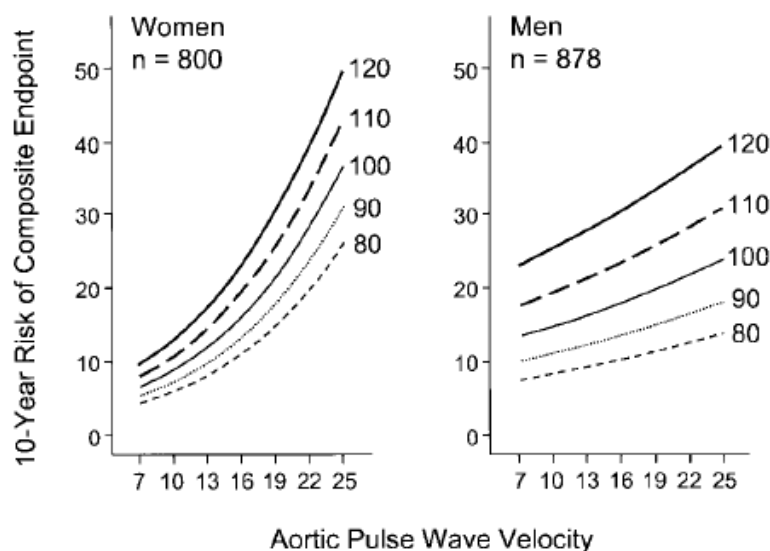


Corrélation entre la VOP et la PAS (Cruickshank et al, Circulation 2002)

Paini et al (Paini et al, Hypertension 2006) ont montré une corrélation significative chez les patients normotendus ($r^2=0,12$, $p<0,001$) et les hypertendus non diabétiques ($r^2=0,21$, $p<0,001$). Cependant, chez les hypertendus diabétiques, la corrélation était significative mais très faible ($r^2=0,05$, $p<0,001$).

Une large méta-analyse a évalué la corrélation entre la VOP et les facteurs de risque CV (Cecelja et al, Hypertension 2009). Il existait une corrélation entre la PA et la VOP dans près de 90% des études.

Dans l'étude réalisée chez 1678 danois âgés de 40 à 70 ans (Hansen et al, Circulation 2006), il a été montré une relation entre la PA moyenne et la VOP dans le risque de survenue de complications CV à 10 ans : pour une PA moyenne de 120 mmHg, le risque était multiplié par 2 quand la VOP passait de 10 m/s à 16 m/s (figures ci-dessous).



*Relation entre la VOP et risque d'événements à 10 ans chez les hommes et les femmes
(Hansen et al, Circulation 2006)*

Cette significativité n'est pas retrouvée dans d'autres études en analyse multivariée.

En effet, dans l'étude de Nurnberger et al (Nurnberger et al, J Hum Hyperten 2003), la corrélation significative ($r=0,280$, $P=0,0129$) n'était plus retrouvée après une analyse en régression multiple.

Une autre étude (Benetos et al, Circulation 2002) a analysé chez 296 sujets normotendus (âge moyen de 48 ans) et 187 sujets hypertendus traités (âge moyen de 57 ans) la corrélation entre la VOP et la PA. Chez les sujets normotendus, la corrélation était significative mais faible ($R^2=0,032$, $p<0,05$). Après ajustement, cette corrélation diminuait et perdait sa significativité ($R^2=0,013$, $p=0,1$). Chez les sujets hypertendus traités, on ne retrouvait aucune corrélation significative ($R^2=0,003$, $p=NS$).

Enfin, une seule étude a évalué la corrélation entre la VOP et la PA dans la population de sujets ayant une hypertension systolique isolée (HSI, définie comme une PAS>140 mmHg et

une PAD<90 mmHg). L'étude (Wallace et al, Hypertension 2007) comparait 35 patients avec une HSI (âge médian de 68 ans) et 35 sujets contrôle (âge médian 65 ans). La PA clinique, la PP clinique ainsi que la PA moyenne étaient significativement plus élevées dans le groupe de sujets avec une HSI (voir tableau ci-dessous).

La VOP était significativement plus élevée dans le groupe avec une HSI (8,66±0,58 m/s vs. 8,10±0,39 m/s, p<0,0001).

Parameter	Patients With ISH (n=35)	Older Control Subjects (n=30)	Young Control Subjects (n=48)	Overall ANOVA
Seated peripheral SBP, mm Hg	147±13*	128±13	120±10†	<0.0001
Seated peripheral DBP, mm Hg	80±9	78±8	76±8	0.06
Supine peripheral SBP, mm Hg	147±12*	126±12	117±11†	<0.0001
Supine peripheral DBP, mm Hg	79±9	76±7	72±8‡	<0.001
Supine MAP, mm Hg	102±11*	93±7	85±9†	<0.0001
Supine peripheral PP, mm Hg	68±11*	50±10	45±9‡	<0.0001
Supine heart rate, bpm	61±12	65±11	65±11	0.3
Supine central SBP, mm Hg	137±13*	116±10	104±10†	<0.0001
Supine central DBP, mm Hg	81±10	77±7	72±9‡	<0.0001

Values represent mean±SD. One-way ANOVA was used to identify significance between the groups. Posthoc analyses were conducted using the Bonferroni method.

*P<0.01, patients with ISH vs older control subjects.

†P<0.01, ‡P<0.05, older vs young control subjects.

Valeurs de PA chez les sujets avec une HSI (Wallace et al, Hypertension 2007)

Le groupe de travail de la Société Européenne de Cardiologie (Eur Heart J 2010) a défini des équations pour les relations entre la VOP et la PA. Les coefficients de corrélation, pour un âge donné, diminuaient avec l'augmentation du grade d'hypertension : le R² passe de 0,46 pour une PA optimale à 0,31 pour une hypertension de grade II/III (figure ci-après).

	PWV ~ age + age ²	R ²
BP category		
Optimal	PWV = 0.000 × age + 0.83 × 10 ⁻³ × age ² + 5.55	0.46
Normal	PWV = 0.000 × age + 0.99 × 10 ⁻³ × age ² + 5.69	0.47
High normal	PWV = 0.000 × age + 1.05 × 10 ⁻³ × age ² + 5.91	0.41
Grade I HT	PWV = 0.000 × age + 1.18 × 10 ⁻³ × age ² + 6.17	0.39
Grade II/III HT	PWV = 0.044 × age + 0.85 × 10 ⁻³ × age ² + 5.73	0.31

Equation de la valeur de la VOP en fonction de l'âge et de la PA (Task force ESC, EHJ 2010)

En conclusion, une corrélation significative entre la PA et la VOP est retrouvée dans toutes les populations étudiées. Cependant ces études ne sont pas conclusives sur le degré de cette corrélation, posant la question de la valeur explicative de chacune de ces méthodes de mesures. De plus ces résultats concernaient des populations plus ou moins jeunes et aucune donnée dans la littérature à ce jour n'a évalué cette corrélation dans la population très âgée (plus de 70 ans).

I.4 Problématique

Dans la population des sujets jeunes, la corrélation d'une part entre PA et les événements CV, et d'autre part entre la VOP et les événements CV est assez bien établie. Ceci se traduit par une corrélation forte et significative entre la PA et la VOP, suggérant que l'on peut utiliser l'une de ces 2 méthodes pour évaluer le risque CV.

Chez les sujets très âgés (>70 ans), on ne retrouve pas ces relations. Si la corrélation entre VOP et événements CV est maintenue, les résultats de la corrélation avec la PA sont discordants : en effet, si la revue du Collaborative Group (Lancet 2002) montre une corrélation entre PA et événements, d'autres études montrent une corrélation inverse (Boshuizen et al, BMJ 1998) voire aucune corrélation (Askari et al, Aging Clin Exp Res 2004).

De plus, la corrélation entre la VOP et la PA dans cette population n'a été que très peu étudiée.

La seule donnée que nous avons est l'équation du groupe de travail sur la VOP (Eur Heart J 2010), qui montre que, pour une PA moyenne donnée, la puissance de la corrélation est étroitement liée à l'âge : en effet chez les plus de 70 ans la corrélation est très faible ($R^2=0,07$) comparée aux moins de 30 ans ($R^2=0,26$). Cependant cette corrélation est uniquement basée sur la PA moyenne. De plus, la population était sélectionnée : sur les 16857 sujets avec des données de VOP, 5775 ont été exclus de l'analyse en raison d'une pathologie CV, d'un diabète ou d'un traitement antihypertenseur/hypolipémiant.

	PWV ~ MBP	R ²
Age category (years)		
<30	$PWV = 0.0472 \times MBP + 2.20$	0.26
30-39	$PWV = 0.0423 \times MBP + 2.20$	0.13
40-49	$PWV = 0.0646 \times MBP + 1.41$	0.23
50-59	$PWV = 0.0731 \times MBP + 1.35$	0.17
60-69	$PWV = 0.0715 \times MBP + 3.16$	0.13
≥70	$PWV = 0.0676 \times MBP + 5.46$	0.07

*Equation de la valeur de la VOP en fonction de la PA moyenne et de l'âge
(The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, Eur Heart J 2010)*

Nous émettons l'hypothèse que dans la population de sujets très âgés, la corrélation entre la PA et VOP est rompue. Les arguments sont les suivants :

- L'âge impacte de façon significative la PA et la VOP. D'un point de vue physiopathologique, la rigidité artérielle altère les mécanismes de régulation de la PA au cours du vieillissement. Ce phénomène se traduit cliniquement par une grande variabilité de la PA à un âge avancé (sur-estimation due à l'artériosclérose par exemple). Un autre paramètre induisant potentiellement une sous-estimation de la PA est la dénutrition ou la déshydratation, fréquemment retrouvée dans cette population. De plus, des paramètres comme la calcification, l'apport sodique (indépendamment de la PA), les protéines de la paroi artérielle ont un effet sur la VOP, d'autant plus important que l'âge est avancé.
- Les comorbidités ont un effet « dérégulateur » sur la PA : en effet, le diabète et la polymédication (très importante dans cette population) augmentent la variabilité tensionnelle. De plus, les pathologies comme l'insuffisance cardiaque, qui diminue le débit cardiaque, mènent à une pseudo normalisation de la PA. Enfin, une sur-estimation de la PA au cabinet est plus importante dans la population des sujets âgés (effet blouse blanche)

Nous émettons donc l'hypothèse que l'augmentation des altérations physiopathologiques et des comorbidités dans la population des sujets très âgés « perturbent » la corrélation entre la PA et la VOP et donc diminuent, voir annulent, la corrélation que l'on retrouve dans la population plus jeune. Ceci supporterait le fait que la VOP et la PA ne sont pas des mesures interchangeables pour l'évaluation du risque CV dans cette population : la VOP serait un marqueur plus pertinent mais surtout plus objectif de l'état artériel avec comme avantage

majeur par rapport à la PA d'être moins sensible aux conditions cliniques retrouvées fréquemment chez les sujets très âgés (comorbidités, déshydratation...).

Si nos résultats confirment cette hypothèse, la mesure de la VOP comme méthode complémentaire, voire alternative à la mesure de la PA pour l'évaluation du risque CV pourrait être proposée.

Les données présentées dans cette thèse, issues de l'étude PARTAGE, évaluent la corrélation de la VOP et de la PA chez des sujets de plus de 80 ans, vivant en EPHAD, et l'influence de l'âge, du sexe et des comorbidités. C'est à notre connaissance la plus large étude évaluant cette corrélation dans une population de sujets très âgés.

La première partie de la thèse reprend et complète les données publiées sur la population de l'étude et sur les valeurs des différentes mesures de la PA.

La deuxième partie de la thèse présente l'analyse de la corrélation entre les mesures périphériques et centrales de la PA ainsi que l'impact des pathologies CV.

La dernière partie met en perspective nos résultats et étudie les potentiels impacts sur la pratique et la santé publique.

II MATERIELS ET METHODES

II.1 Participants

Les sujets sont issus de l'étude de cohorte PARTAGE (Benetos et al, J Hypertens 2009).

1200 sujets de plus de 80 et institutionnalisés ont été inclus dans 4 centres hospitaliers universitaires Français (Nancy, Dijon, Paris et Toulouse) ainsi que 2 centres hospitaliers universitaires Italiens (Cesena et Verona) entre Janvier 2006 et Juin 2008.

City	Country	Number of nursing homes	Men/women n (percentage)	Age
Nancy	France	34	82/363 (18/82)	88 ± 5
Paris	France	7	25/79 (24/76)	88 ± 6
Toulouse	France	5	35/65 (35/65)	87 ± 4
Dijon	France	4	8/54 (13/87)	88 ± 5
Cesena	Italy	16	65/202 (24/76)	87 ± 5
Verona	Italy	6	37/115 (24/76)	87 ± 5
Total		72	252/878 (22/78)	88 ± 5

Tableau 1. Nombre de centres et de sujets recrutés par centre

Les critères d'exclusion étaient la démence sévère (MMSE<12), un faible niveau d'autonomie (ADL<2), les sujets ayant une mesure légale de protection.

Les médecins ainsi que les familles des sujets ont été informés de l'étude et ont signé un consentement.

II.2 Mesures

Les comorbidités ont été quantifiées avec le score de Charlson (Charlson et al, J Clin Epidemiol 1994) (Annexe 1). Le statut fonctionnel a été évalué avec l'index de KATZ pour les activités de vie quotidienne (Katz et al, JAMA 1963) (Annexe 2). Enfin l'état cognitif a été objectivé avec le score MMSE (Folstein et al, J Psychiatr Res 1975) (Annexe 3).

II.3 Mesure de la pression artérielle

La PA et le rythme cardiaque ont été mesurés sur l'artère brachiale avec le dispositif validé COLSON DM-H20 (Dupont Médical, Frouard, France).

Pression artérielle clinique :

Le jour de la mesure les sujets devaient avoir eu un petit déjeuner léger pour réduire au maximum le risque de variation de la PA. De ce fait, les mesures de la PA ont été réalisées entre 8 h du matin et midi, par un médecin ou une infirmière, après 10 minutes de repos.

Toutes les mesures ont été répétées 3 fois avec un intervalle de 3 minutes au bras gauche du sujet et en position assise, en accord avec les recommandations de la société Européenne d'Hypertension (O'Brien et al, J Hypertens 2003).

Pression artérielle par automesure:

La prise de mesure était réalisée selon la « règle des 3 » (3 mesures consécutives à 1 minute d'intervalle le matin, 3 mesures consécutives à 1 minute d'intervalle le soir, et ce pendant 3 jours consécutifs) en accord avec les recommandations de la Société Française d'Hypertension (J Mal Vasc 2006). L'appareil utilisé était programmé pour recueillir, en plus des valeurs prises, la valeur moyenne calibrée. Le pourcentage de patients nécessitant de l'aide était de près de 10% le premier jour et moins important les jours suivants. Les valeurs du matin devaient être réalisées entre 8h et midi et celles du soir entre 15h et 18h. La pression pulsée était calculée comme la différence entre la PA systolique et la PA diastolique.

Vitesse d'onde de pouls :

L'appareil PulsePen (DiaTecne srl, Milan, Italy) a été utilisé pour effectuer les mesures de la VOP carotido-fémorale, correspondant à la rigidité artérielle (Laurent S et al, Eur Heart J 2006).

Le PulsePen est un appareil validé, facile à utiliser et avec une grande reproductibilité (Salvi et al, J Hypertens 2004).



Image 1. Représentation du PulsePen

La durée de la mesure est généralement entre 10 et 15 minutes. La mesure de la VOP n'a pas pu être recueillie chez 59 sujets pour cause de refus de faire la mesure ou des difficultés à recueillir la donnée.

II.4 Analyse statistique

L'analyse statistique de la thèse a été faite en 4 étapes:

1/ Description des caractéristiques de la population, avec les valeurs descriptives exprimées en moyennes $\pm$ déviation standard (SD) ou en nombres et pourcentages. Un test Chi-square a été réalisé pour comparer les variables qualitatives et un test de Student (t-test) ou un test de Wilcoxon pour la comparaison des variables quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

2/ La corrélation entre les 3 mesures périphériques de la PA (PAS/PAD clinique, PP Clinique, automesure matin/soir PAS/PAD) et la VOP a été évaluée avec le coefficient de corrélation de Pearson

3/ La relation entre la PA et la VOP a été étudiée au travers d'une analyse multivariée, en prenant en compte les potentiels facteurs confondants qui incluaient le sexe, l'âge, le diabète, l'indice de masse corporel (IMC), la présence d'une dyslipidémie, statut tabagique, l'indice de

KATZ, le score MMSE, l'indice de Charlson, le nombre de pathologies CV en classes (0, une, deux ou plus), le traitement antihypertenseur (variable binaire) et la fréquence cardiaque. Dans l'analyse univariée, la moyenne des modalités a été utilisée pour les variables qualitatives et un coefficient linéaire de régression pour les variables quantitatives. La valeur du p a été calculée par une analyse de variance (ANOVA) ou par un test de Kruskal–Wallis. Seul les facteurs qui ont une relation significative avec un seuil de 0,1 dans l'analyse univariée ont été analysés dans l'analyse multivariée (méthode pas à pas, avec un seuil d'entrée à 0,1 et un seuil de sortie à 0,5).

A noter que l'hypertension était considérée comme un facteur propre, et donc non inclus dans le groupe « pathologie CV ».

4/ La corrélation entre la PA périphérique et la VOP dans les sous-groupes prédéfinis (définis comme les facteurs confondants influençant significativement la relation décrite au point 3) a été analysée en utilisant les coefficients de corrélation de Pearson. Les sous-groupes retenus pour cette analyse sont le sexe, l'âge, l'indice de KATZ, les pathologies CV, le traitement antihypertenseur et la fréquence cardiaque.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS version 8 (SAS Institute, Cary, NC).

III RESULTATS : Description de la population de l'étude

III.1 Caractéristiques initiales

Les caractéristiques initiales de la population de l'étude ont été publiées (Benetos et al, J Hypertens 2010).

En résumé :

- 1120 participants ont été inclus. 878 (77,7%) étaient des femmes.
- L'âge moyen était de $87,8 \pm 4,8$ ans avec 30,8% de plus de 90 ans.
- Plus de 70% des participants avaient un historique d'hypertension et 16% étaient diabétiques. Les participants avaient en moyenne une pathologie cardiovasculaire (majoritairement des arythmies et des coronaropathies). Dans les analyses du travail de thèse, le groupe « pathologie CV » contient les pathologies artérielles périphériques, les AVC, les insuffisances cardiaques, les coronaropathies et les arythmies.
- L'indice de masse corporelle moyen était de $25,7 \text{ kg/m}^2$ avec un tiers d'obèse.
- La fonction cognitive moyenne de la population, évaluée par le score MMSE, était de $23,3 \pm 5,5$. L'indice de KATZ moyen était de $5 \pm 1,1$ avec plus d'un quart de participants avec un indice de KATZ de 6 (Fonction normale).
- Il n'y avait pas de différence entre les pressions artérielles évaluées en clinique et par automesure. La moyenne de PAS clinique et par automesure était de $137,6 \pm 21,1$ mmHg et $137,7 \pm 17,1$ mmHg respectivement. Pour la PAD, les valeurs étaient de $72,0 \pm 11,4$ mmHg et $73,0 \pm 9,1$ mmHg pour la clinique et l'automesure respectivement. La PP était de $65,9 \pm 16,2$ mmHg.

- Concordance des valeurs de la PAS clinique et de l'automesure chez les 767 sujets traités pour une hypertension et les 313 sujets sans historique d'hypertension. La valeur de la PAS haute est définie comme une PAS supérieure à 140 mmHg :
 - Les valeurs sont discordantes chez 21% des sujets traités.
 - Chez les sujets sans historique d'hypertension, on retrouve également 23% de résultats discordants.
- La vitesse d'onde de pouls était de $14,3 \pm 5,1$ m/s.

Les chapitres suivants donnent des résultats complémentaires sur les caractéristiques de la population en fonction des sous-groupes d'intérêt (sexe, âge, Indice de KATZ, pathologies CV, traitement antihypertenseur, fréquence cardiaque).

Publication PARTAGE: Description de la population

Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, **Miljkovic D**, Guillemin F, Zamboni M, Labat C and Perret-Guillaume C. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. J Hypertens. 2010;28(1):41-50

Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study

Athanase Benetos^{a,b}, Severine Buatois^a, Paolo Salvi^a, Francesca Marino^c, Olivier Toulza^d, Delphine Dubail^e, Patrick Manckoundia^f, Filippo Valbusa^c, Yves Rolland^d, Olivier Hanon^e, Sylvie Gautier^a, Darko Miljkovic^a, Francis Guillemin^g, Mauro Zamboni^c, Carlos Labat^b and Christine Perret-Guillaume^a

Objective The aim of the longitudinal study PARTAGE (predictive values of blood pressure and arterial stiffness in institutionalized very aged population) was to determine the predictive value of blood pressure (BP) and arterial stiffness for overall mortality, major cardiovascular events and cognitive decline in a large population of institutionalized patients aged 80 and over. In the study herein, we present the baseline data values of this study.

Methods A total of 1130 patients were recruited (878 women), living in French and Italian nursing homes. Clinical and 3-day self-measurements of BP were conducted. Aortic and upper limb pulse wave velocity were obtained using a PulsePen tonometer.

Results Of this population, 76% of women and 60% of men had a known hypertension and over 91% of the patients were under antihypertensive treatment; 51% of the treated hypertensive patients were well controlled (systolic BP <140 mmHg). No significant differences were found between clinical and self-measured BP. With age, there was an increase in pulse pressure ($P < 0.001$) due to a decrease in diastolic BP ($P < 0.001$), without any increase in systolic BP. Aortic but not peripheral pulse wave velocity significantly increased with age ($P < 0.005$).

Conclusion Baseline values obtained herein demonstrate that elderly patients living in nursing homes present

hemodynamic characteristics which are different to those described in community-living elderly populations, and indicate the interest of assessing, in longitudinal studies, the role of BP and arterial stiffness in morbidity and mortality in this population. *J Hypertens* 28:41–50 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2010, 28:41–50

Keywords: ageing, arterial stiffness, cardiovascular mortality, elderly, hypertension, nursing home, pulse pressure, pulse wave velocity

Abbreviations: ADL, activity daily living; BMI, body mass index; CCI, Charlson combined comorbidity index; cf PWV, carotid–femoral pulse wave velocity; cr PWV, carotid–radial pulse wave velocity; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; MMSE, Mini Mental Status Examination; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure

^aDepartment of Geriatrics, University Hospital of Nancy, ^bINSERM U961, University of Nancy, Nancy, France, ^cUniversity Hospital of Verona, Department of Geriatrics, Verona, Italy, ^dDepartment of Geriatrics, University Hospital of Toulouse, Toulouse, ^eDepartment of Geriatrics, Broca Hospital, Paris, ^fDepartment of Geriatrics, University Hospital of Dijon, Dijon and ^gINSERM CIC-EC, University Hospital of Nancy, Nancy, France

Correspondence to Athanase Benetos, MD, PhD, Department of Geriatrics, University Hospital of Nancy, 54500 Vandœuvre les Nancy, France
Tel: +33 383 15 33 22; fax: +33 383 15 76 68;
e-mail: a.benetos@chu-nancy.fr

Received 29 May 2009 Revised 17 August 2009
Accepted 27 August 2009

Introduction

High blood pressure (BP), especially systolic hypertension, is a common condition in the elderly and is considered a major determinant not only of cardiovascular morbidity and mortality, but also of several other age-related diseases, frailty and loss of autonomy [1]. More recently, the results of the HYVET study have shown that decreasing BP in hypertensive patients with pharmacological treatment is able to reduce the rate of cardiovascular events and total mortality [2]. However, this study was conducted in ambulatory elderly patients with few comorbidities and co-medications.

Currently, the association between BP levels and morbidity and mortality in very elderly persons with several comorbidities remains a controversial issue [3–7]. The abolition of this association in the very elderly and frail, especially institutionalized patients, may be related to several age-related changes. Thus, the presence of frequent comorbidities in this population group, notably denutrition, heart failure and several neurological disorders, can reduce BP levels and thus mask the association between high BP and cardiovascular disease risk [7]. Moreover, alterations in homeostatic mechanisms are responsible for exaggerated BP variability which is

frequently observed in the elderly [8,9]. Arterial stiffness, baroreceptor failure, and neurological diseases are responsible for such variability as well as for the presence of orthostatic or postprandial hypotension [9]. Therefore, SBP and pulse pressure recorded during clinical measurements may not reflect chronic SBP and pulse pressure levels. Several international guidelines propose the systematic implementation of multiple BP measurements (home measurements, 24-h BP recordings) in order to obtain more valuable BP levels, especially before treating very elderly patients [8,10,11]. Finally, one should also point out the relatively frequent overestimation of BP levels in the presence of severe mediocalcosis (pseudo-hypertension) due to the lack of compressibility of peripheral arteries [12].

PARTAGE (predictive values of blood pressure and arterial stiffness in institutionalized very aged population) is an ongoing multicenter study aimed at determining the predictive value of BP and arterial stiffness estimated by pulse wave velocity (PWV) on overall mortality, major cardiovascular events and cognitive decline in a large population of patients aged 80 and over living in nursing homes. The initial (baseline) study was completed in June 2008 for the entire cohort (1130 patients).

The objectives of this baseline analysis were to identify hemodynamic profiles of this population by assessing:

- (1) The prevalence and control of hypertension.
- (2) Discrepancies in BP levels between clinical and self-measurement.
- (3) The evolution with age of aortic and upper limb arterial stiffness.

Methods

Participants

The study is a 2-year cohort study of 1130 participants (mean age 87.7 ± 4.8 years), 878 women and 252 men, living in nursing homes. Participants were recruited by four French (Nancy, Dijon, Paris, Toulouse) and two Italian (Cesena and Verona) university hospital centers between January 2006 and June 2008. A total of 72 nursing homes participated in this study in France and Italy (Table 1).

Table 1 Number of nursing homes and patients enrolled by site

City	Country	Number of nursing homes	Men/women n (percentage)	Age
Nancy	France	34	82/363 (18/82)	88 ± 5
Paris	France	7	25/79 (24/76)	88 ± 6
Toulouse	France	5	35/65 (35/65)	87 ± 4
Dijon	France	4	8/54 (13/87)	88 ± 5
Cesena	Italy	16	65/202 (24/76)	87 ± 5
Verona	Italy	6	37/115 (24/76)	87 ± 5
Total		72	252/878 (22/78)	88 ± 5

Participants were included if they were aged 80 years and over, were institutionalized and if they signed the informed consent. Participants were excluded if they had severe dementia [Mini Mental Status Examination (MMSE) <12], a low level of autonomy [activity of daily living (ADL) ≤ 2] or were under guardianship or 'a measure of legal protection'. Moreover, the family and/or the physician of the patient were informed for the study and give their approval.

All geriatric assessment instruments and arterial measurements were operated/performed by several trained medical research teams (geriatricians, cardiologists, psychologists) present at each University hospital center. All medical teams received the same standard operating procedures. All assessments were performed in the nursing homes.

The study was approved by the respective regional ethics committees in France (CPP Comité de Protection des Personnes) and in Italy (Comitato Etico Area Vasta Romagna) and all participants had given written informed consent prior to the study.

Clinical data collection

During the first visit in the nursing home, the medical research team collected extensive information during face-to-face interviews and from patients' medical records. The following information was recorded for each participant in a case report form (CRF): sociodemographic characteristics, educational level, medical history, chronic diseases (cardiovascular, central nervous system, respiratory), depressive symptoms, history of falls, comorbidity and medication use.

In addition, a clinical examination of functional status, cognitive function, BP and arterial stiffness was performed by the medical research teams. Comorbidities were quantified using the Charlson combined comorbidity index (CCI) [13]. Functional status was evaluated by the Katz Index of Independence in ADL [14]. Cognitive status was assessed using the MMSE [15].

Blood pressure measurement

Blood pressure and heart rate (HR) were performed at the brachial artery level using the validated automated oscillometric device Colson DM-H20 (Dupont Médical, Frouard, France). The mid-arm circumference was measured and the cuff width adapted accordingly.

The day of the measurements patients had a light breakfast in order to avoid any major influence on BP values. Subsequently, clinical BP measurements were performed between 0800 h and noon, by physicians or nurses, in the patient's room or in the infirmary of the institute, after a 10-min rest. All measurements were repeated three times, with intervals of 3 min on the left arm in a sitting

position without replacing the cuff between the three measurements, in accordance with the specific recommendations of the European Society of Hypertension [16].

Self-measurements of BP were performed following the 'rule of 3' (3 measurements with intervals of 1 min, morning and evening during 3 consecutive days) according to the protocol proposed by the French Society of Hypertension [10]. Self-measurements were performed in the room in which the patients normally resided. For the self-measurements, the BP device was used in a special average mode setting (MAM mode), that automatically takes readings three times every 3 min and provides a calibrated mean of the values. The cuff was inserted over the left upper arm by the research staff, after which the operator left the room after having supplied the necessary information. Measurements were thus carried out by the patient her/himself by pressing a large-sized button on the device, expressly highlighted with a red ring. In case of difficulty, the button was pressed by an assisting person from the medical research team or of the institution. Then this person left the room and the three automatic BP measurements were realized. The percentage of patients needing assistance for self-measurements was less than 10% during the first day and even less the following days. Morning BP measurements were carried out from 0800 h to noon and evening BP measurements from 1500 to 1800 h. Pulse pressure was calculated as SBP – DBP.

Definition of 'low' and 'high' systolic blood pressure levels

For both clinical and self-measured values, a systolic BP (SBP) of 140 mmHg or lower was considered as the threshold of 'low' BP. In younger and community-living elderly patients, a lower threshold is currently used for self-measured BP (usually 135 mmHg). However, in the present study, it was decided that a similar threshold would be used for both methods, for two reasons: clinical measurements were performed in the same location (retirement home) and mean values of clinical and self-measured BP were similar (see Results section). Therefore the use of a lower threshold for self-measured BP in this instance could have led to an overestimation of self-measured hypertension.

Pulse wave velocity

PulsePen device (DiaTecne srl, Milan, Italy), was used for measuring carotid–radial pulse wave velocity (PWV) which reflects upper limb arterial stiffness and carotid–femoral PWV corresponding to aortic stiffness [17]. The PulsePen device is a validated, easy-to-use, high-fidelity tonometer. This device has been previously described in detail [18]. The procedure has been detailed previously. Briefly, PWV was calculated as the distance between the measurement sites divided by transit time delay. We note here that for the carotid–femoral measurements,

distance of the pulse wave transit represents the difference between the distance from the supra-sternal notch to the femoral point of application of the tonometer and the distance from the carotid point of tonometer application and the supra-sternal notch. The duration of the examination generally lasted 10–15 min for each patient. Femoral waveform in 59 patients as well as radial waveform in 48 patients were not acquired because of patient refusal of the test or to difficulties in acquiring a good arterial signal and/or inability to record a steady signal. Hence, carotid–femoral PWV was assessed in 1071 patients (834 women) and carotid–radial PWV in 1082 patients (841 women).

Statistical analysis

Descriptive values are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or number and percentages. A *P* value less than 0.05 was regarded as statistically significant. Statistical analyses were performed using the NCSS 2000 statistical software package (Kaysville, Utah, USA). BP values and PWV were analyzed by comparing mean and SEM values after dividing the population in three homogeneous age classes: from 80 to 85 years (353 patients), from 85 to 90 years (435 patients) and over 90 years of age (342 patients). The association between age class and BP or PWV values was tested using a trend test analysis of variance. Comparisons of BP levels obtained by clinical and self-measured methods were performed by univariate analyses (Pearson correlation coefficients) and with the Bland–Altman plot analysis.

Results

Table 2 summarizes baseline demographic and clinical characteristics in men and women. Body mass index (BMI), ADL, MMSE scores did not differ among sex. Men had a higher Charlson index showing a greater

Table 2 Main clinical characteristics in men and women

Parameters	All	Men	Women
<i>N</i> (%)	1130	252 (22%)	878 (78%)
Age (years)	88 $\pm$ 5	87 $\pm$ 5	88 $\pm$ 5
Weight (kg)	64 $\pm$ 13	71 $\pm$ 12	62 $\pm$ 13***
Height (cm)	157 $\pm$ 9	167 $\pm$ 7	154 $\pm$ 7***
BMI (kg/m ²)	26 $\pm$ 5	25 $\pm$ 4	26 $\pm$ 5
MMSE (0–30)	23 $\pm$ 5	24 $\pm$ 5	23 $\pm$ 5
ADL Katz index (0–6)	5.0 $\pm$ 1.1	5.0 $\pm$ 1.1	5.0 $\pm$ 1.0
Charlson index	6.0 $\pm$ 1.9	6.5 $\pm$ 2.0	5.9 $\pm$ 1.8***
Smoking (past + current)	22%	61%	10%***
Major cardiovascular and metabolic disorders			
Heart failure	18%	17%	19%
Peripheral arterial disease	6%	11%	5%
Ischemic heart disease	21%	24%	21%
Stroke	15%	16%	15%
Cardiac arrhythmia	28%	35%	26%**
Diabetes	16%	17%	16%
Dyslipidemia	25%	21%	26%
History of hypertension	72%	60%	76%***
Treated for hypertension	95%	91%	96%
Number of anti-HT drugs	2.2 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 1.1

ADL, activity daily living; BMI, body mass index; Charlson index, comorbidities' score; MMSE, Mini Mental Status Examination. ** *P* < 0.01. *** *P* < 0.001.

number of comorbidities. At the time of the study, only 19 women (2%) and 20 men (8%) were smokers, whereas 243 patients (22%) – 152 men (60%) and 91 women (10%) – reported smoking in the past.

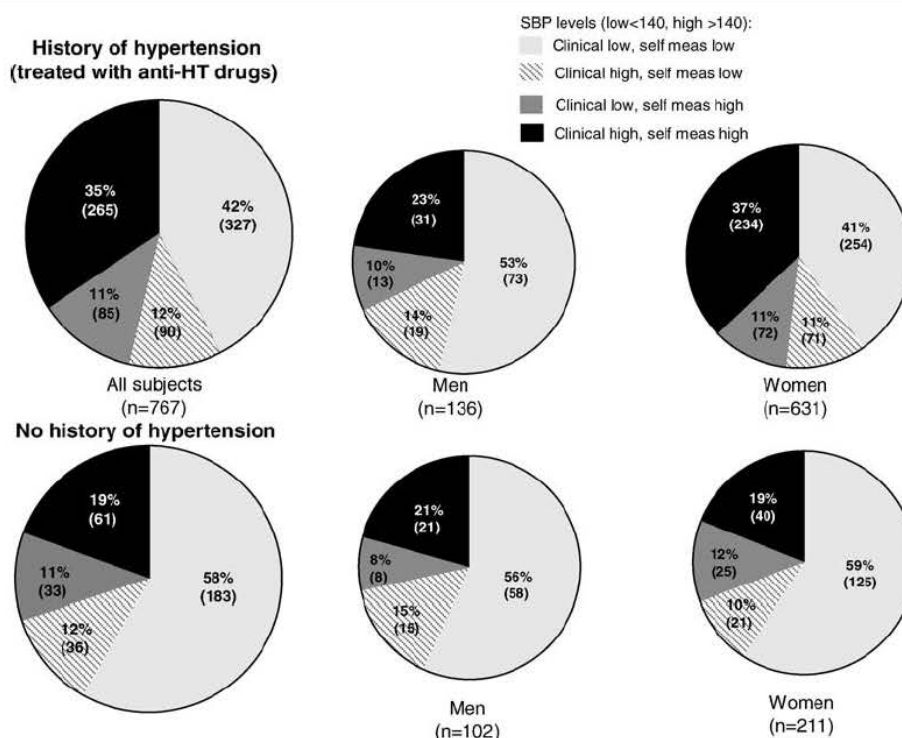
For cardiovascular and metabolic disorders, no significant difference between sex was observed, with the exception of cardiac arrhythmia (men > women) and hypertension (women > men). As expected, a large percentage of the investigated population had a history of hypertension with higher percentages among women (76%) than in men (60%). Almost all of these patients were treated (91% in men and 96% in women). The mean number of antihypertensive drugs was 2.2 per treated patient, without any significant difference between sexes.

Figure 1 illustrates the percentage of patients according to SBP levels. Among patients with a history of hypertension and antihypertensive treatment (upper left panel), 42% were controlled with both clinical and self-measured methods, 35% were uncontrolled with both methods, whereas 12% were controlled with only self-measurements and 11% were controlled with only clinical measurements.

Among patients without history of hypertension (Fig. 1, lower left panel), 58% showed low SBP values with both clinical and self-measurements, 19% had high SBP with both methods, whereas 12% had low SBP values with only the self-measured method and 11% had low SBP values with only clinical measurements. Since self-measured BP was carried out during 3 consecutive days during morning and evening periods, we can consider that those with self-measured SBP at least 140 mmHg, that is 30% of population without history of hypertension, can be classified as hypertensive.

Blood pressure values obtained with clinical and self-measurements as well as PWV values are indicated in Table 3. Mean values of SBP and diastolic BP (DBP) at the first clinical measurement were higher ($P < 0.0001$, respectively, for both) than the means of the second and third measurements. No differences were found between the second and third clinical BP measurements. For this reason, the combined mean values of the second and third measurements were taken into account for clinical BP estimation. With self-measured BP, slightly but significantly higher values were observed during the evening than in the

Fig. 1



SBP levels in treated hypertensive patients (upper panel) and in patients without history of hypertension (lower panel). Patients were classified according to clinical and self-measurement of SBP levels (low = SBP < 140, high = SBP > 140). SBP, systolic blood pressure.

Table 3 Blood pressure, heart rate, and pulse wave velocity

	All	Men	Women
Clinical measurement (first measurement)			
SBP	140 ± 22	138 ± 22	141 ± 22*
DBP	73 ± 13	73 ± 13	73 ± 13
PP	67 ± 18	65 ± 18	68 ± 18*
HR	71 ± 12	71 ± 13	71 ± 12
Clinical measurement (mean of second and third measurements)			
SBP	137 ± 21	135 ± 20	138 ± 21*
DBP	72 ± 11	72 ± 11	72 ± 12
PP	66 ± 16	63 ± 16	66 ± 16***
HR	71 ± 12	71 ± 13	71 ± 11
Self-measurement (mean of morning and evening values)			
SBP	138 ± 17	135 ± 17	139 ± 17**
DBP	73 ± 9	73 ± 9	73 ± 9
PP	65 ± 13	62 ± 13	66 ± 13***
HR	74 ± 11	73 ± 12	74 ± 10*
Self-measurement morning			
SBP	137 ± 18	134 ± 18	138 ± 18**
DBP	72 ± 10	72 ± 10	72 ± 10
PP	65 ± 14	62 ± 14	65 ± 14***
HR	75 ± 12	74 ± 13	75 ± 11
Self-measurement evening			
SBP	138 ± 19	135 ± 18	139 ± 19**
DBP	74 ± 10	74 ± 9	74 ± 10
PP	65 ± 14	62 ± 14	66 ± 14***
HR	74 ± 11	73 ± 12	74 ± 11*
Pulse wave velocity (PWV) (m/s)			
cf PWV	14.3 ± 5.1	15.0 ± 5.4	14.1 ± 5.0*
cr PWV	8.0 ± 1.7	8.5 ± 1.9	7.9 ± 1.6***

cf PWV, carotid–femoral pulse wave velocity; cr PWV, carotid–radial pulse wave velocity; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; PP, pulse pressure (SBP – DBP); SBP, systolic blood pressure. * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$. *** $P < 0.001$.

morning (SBP/DBP = 138/74 mmHg vs. SBP/DBP = 137/72 mmHg, $P < 0.0001$).

With regard to SBP levels, no difference was found between mean clinical (mean of 2nd + 3rd values) and 3-day morning (M), evening (E) and mean (M + E) self-measurements. DBP mean self-measurements were higher by 1 mmHg compared to mean clinical measurements, which was statistically significant ($P < 0.001$). This difference was due to the slightly higher evening self-measured values, whereas mean values of clinical and morning self-measurements were not different.

Further detailed analysis of individual differences between mean clinical and mean self-measured SBP values revealed that in 654 patients (58%), the difference in BP between clinical BP and self-measurement in the morning was less than 10 mmHg; in 214 patients (19%), clinical BP values were 10 mmHg higher than self-measured BP, and in 249 patients (22%), values were 10 mmHg higher in self-measurement BP. No differences in history of cardiovascular, neurological and metabolic diseases were found between these groups (data not shown).

A close relationship between the clinical and self-measured BP was observed for both SBP ($r = 0.73$, $P < 0.0001$, upper panel) and DBP ($r = 0.68$, $P < 0.0001$, lower panel) (Fig. 2). Bland–Altman analysis (right-hand

panels) depicts individual differences observed between SBP and DBP recorded with the two methods.

Table 3 also illustrates mean values of PWV. As expected, carotid–femoral PWV (14.3 ± 5.1 m/s) was higher than peripheral carotid–radial PWV (8.0 ± 1.7 m/s). Both central and peripheral PWV were higher in men than in women.

Main clinical and hemodynamic values according to age

Table 4 shows the major clinical characteristics according to the three age groups: 80–85 years, 85–90 years, and over 90 years of age. Note that these three groups include approximately the same number of patients. No significant difference in sex composition was observed in the three age groups, although the percentage of women tended to increase with age. As expected, the higher the age, the lower the BMI, height and weight, MMSE scores and tobacco consumption and the higher the Charlson comorbidity index.

In Fig. 3, mean values of self-measured BP (left panel) and PWV (right panel) are shown for the three age groups (values of clinical BP measurements were very close to those of self-measurements and are therefore not presented in this figure). SBP did not show any significant increase, whereas a significant decrease in DBP with age was observed ($P < 0.001$), leading to an increase in pulse pressure ($P < 0.001$) with age. Aortic PWV significantly increased by more than 1 m/s from the first to the third age group ($P < 0.001$). By contrast no difference in carotid–radial PWV between the three age groups was found.

Discussion

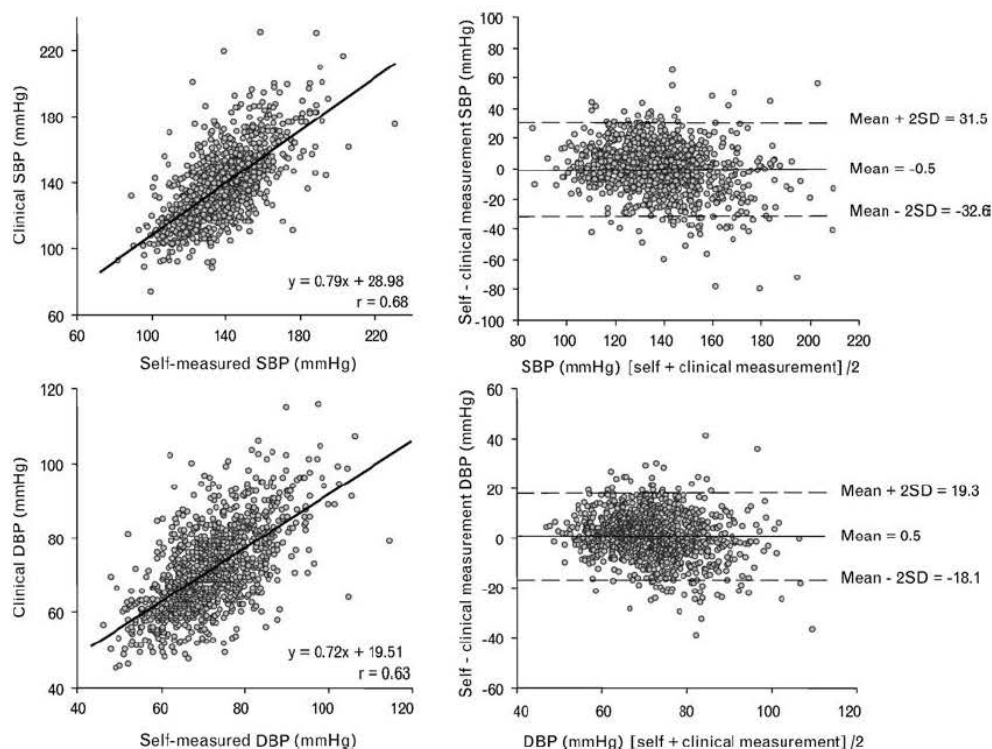
The originality of the present study is reflected on three points:

- (1) Values of BP recorded with clinical standard procedures were very similar to those obtained with multiple 3-day morning and evening measurements.
- (2) The majority of patients treated for hypertension had low SBP levels (< 140 mmHg); this contrasts with the weak rates of BP control reported in community-living elderly hypertensive patients.
- (3) Carotid–femoral PWV revealed much higher values than those observed in younger populations. This result, associated with the increase in pulse pressure and the decrease in DBP, indicates the importance of arterial stiffening in the regulation of BP profiles in the very elderly. By contrast, carotid–radial PWV presented similar values to those observed in young populations.

Clinical vs. self-measured blood pressure

The mean value of second and third clinical BP measurements and mean values of the 18 self-measurements during 3 days were closely similar which puts in question

Fig. 2



Relationship between clinical and self-measurement of systolic blood pressure (SBP) (upper panel) and diastolic blood pressure (DBP) (lower panel). On the left, the scatter plot shows the linear correlation between clinical BP values vs. self-measurement values. On the right, the Bland-Altman analysis shows difference observed between BP values obtained by the two methods according to the mean values (clinical BP + self-measurement BP/2).

the interest of proposing multiple measurements in institutionalized patients. As shown in Fig. 1, 77% of patients were equally classified as having low or high SBP with both clinical and self-measurement BP methods, whereas only 23% had discordant classifications according to the method used.

For the reasons outlined in the methods section for both clinical and self-measured values, an SBP of 140 mmHg

or lower was considered as the threshold of 'low' SBP. It is our belief that using a lower threshold for self-measured BP in this specific population, by extrapolating recommendations applied in community-living and younger patients could be erroneous and thereby lead to an overestimation of hypertension detected with self-measurement.

In contrast with the present institutionalized elderly population, studies conducted in community-living elderly show exaggerated BP variability, especially in SBP as well as much higher clinical BP levels than self-measured or ambulatory 24-h BP levels [10,16,19].

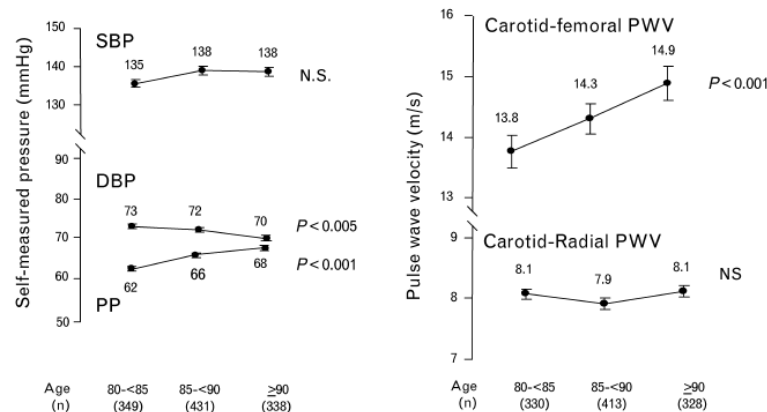
The results of the ambulatory study of the Systolic Hypertension in Europe Trial demonstrated that SBP measured conventionally in the elderly can average 20 mmHg more than daytime ambulatory BP, thereby leading to inevitable overestimation of isolated systolic hypertension in this group and probably excessive treatment of this condition [19]. This variability can be the result of several alterations in BP regulatory mechanisms associated with aging such as baroreceptor disorders or

Table 4 Main clinical characteristics in the three age groups

	80-<85	85-<90	≥90	Trend ANOVA
N	357	431	344	
Women	74%	81%	76%	
Age (years)	83 ± 2	87 ± 1	94 ± 3	<0.0001
Weight (kg)	67 ± 15	64 ± 12	60 ± 12	<0.0001
Height (cm)	159 ± 10	157 ± 8	156 ± 9	0.003
BMI (kg/m ²)	27 ± 5	26 ± 5	25 ± 4	<0.0001
MMSE (/30)	24 ± 5	23 ± 5	23 ± 5	0.002
ADL (/6)	4.9 ± 1.1	5.0 ± 1.0	5.0 ± 1.0	n.s.
Charlson index	6.0 ± 2.1	5.6 ± 1.8	6.6 ± 1.7	<0.0001
Current and past smoking	29%	20%	16%	<0.0001

ADL, activity daily living; BMI, body mass index; Charlson index, comorbidities score; MMSE, Mini Mental Status Examination.

Fig. 3



Blood pressure values (left panel), and carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity (right panel) according to age groups.

loss of arterial distensibility, and/or the presence of associated diseases, frequent in the elderly, such as diabetes and neuropathies and/or polymedication [7,9,12]. Several studies have shown that in the elderly, ambulatory [19–21] or self-measured [22] BP is a better predictor of cardiovascular risk than clinical BP. Indeed, elderly patients with increased clinical but normal self-measured BP were at much lower risk than those with equivalent clinical BP levels but also high self-measured BP. For these reasons, several recent guidelines for the management of high BP suggest systematically performing self-measurements in community-living elderly [10,16]. In the present study, no differences were found between self-measurement BP values during 3 consecutive days and the mean value of second and third clinical BP measurements. It should be noted that the situation of elderly people living in nursing homes is very particular since the continuous contact with nursing and medical staff renders the event of clinical BP measurement both convivial and informal. The present data suggest that BP can be measured reliably using the standard clinical method. Moreover, the data also suggest that mean values of second and third measurements may be the more accurate approach for estimating BP in elderly institutionalized patients. However, the longitudinal period of this study will ultimately enable us to monitor cardiovascular complications in the subgroups of patients who exhibit different BP levels with the two methods used comparatively to those with concordant levels. Thus the interest of each method will undoubtedly be clarified during the longitudinal period of the study.

Incidence of hypertension and its control through treatment in men and women

As expected from this aged population group, prevalence of arterial hypertension (history of) was high, with sig-

nificant higher percentages in women (76%) than in men (60%). Among these patients, the vast majority received antihypertensive treatment which was rather surprising considering the age of these patients: 96% of the women and 91% of the men with a history of hypertension were treated, with 51 and 60% of these patients under treatment having a SBP less than 140 mmHg. Two key observations can be formulated regarding this result:

- (1) Control of SBP with treatment in this population was much higher than that reported in other elderly populations. In fact, less than 30% of treated community-living elderly patients have their hypertension under control, with this number further declining with advancing age [23,24]. We believe that this apparent discrepancy is related to at least three factors: first, a better compliance to antihypertensive treatment in institutionalized patients in whom drugs are administered by qualified personnel; secondly, the low level of daily activities can also lead to lower BP levels; and finally the presence of comorbidities such as heart failure, denutrition, dehydration, degenerative cerebral diseases, and so on, all of which can lower BP levels [7]. Actually, recently Stewart *et al.* [25] by analyzing the Honolulu Heart Program have clearly shown a strong association between dementia and late life decrease in SBP.
- (2) Comparatively to men, women were more frequently hypertensive and were less well controlled. This latter result is rather unexpected since the majority of studies involving community-living elderly demonstrate that BP control is more accurate in women than in men [23,26]. However, it is possible that the difference observed in these other studies is due to reduced compliance among men. This was not the case in the present study since, as stated above treatment was directly administered by the nurse.

Another possibility is that lower BP levels in treated men are also related to the more frequent presence of comorbidities among men as shown by the results of the Charlson comorbidity index. Again, as stated above, the clinical interest of a 'better control' of BP will be comprehensively investigated during the longitudinal period of this study.

Arterial stiffness

Several studies have shown in different populations of middle-aged and elderly patients that arterial stiffness assessed directly with PWV or indirectly with central and peripheral pulse pressure measurements is strongly associated with cardiovascular morbidity and mortality [5,27,28]. An interesting feature of the present study is that central and peripheral PWV measurements were performed in a large population of institutionalized persons over 80 years old.

Two main results are worthy of note:

- (1) Arterial stiffness measured between carotid and femoral arteries (i.e. mainly reflecting aortic stiffness) was much higher than peripheral upper limb arterial stiffness (14.3 vs. 8.0 m/s) with this gap increasing even further in those aged over 90. This confirms observations carried out in younger populations showing that, with age, central PWV increases but not peripheral PWV. Interestingly, upper limb PWV measured in this study was similar to PWV measured in much younger populations [29–31]. Indeed, brachial PWV values measured herein are very close to those observed in young teenagers aged 15–19 years old (P. Salvi *et al.*, unpublished data, submitted). By contrast, carotid–femoral PWV measured with the same method in these youngsters was approximately 5 m/s, showing that between 15 up to 90 years of age, aortic PWV is multiplied by a factor of 3. In the present study, we observed that even among the very elderly, PWV still increased with age. Indeed, we found a difference of 1.1 m/s between the first and third age groups, thus representing an 11-year difference. This difference corresponds to approximately a 0.1 m/s annual increase and is equivalent to the annual increase observed in middle-aged and younger elderly patients [32].
- (2) As already observed in younger populations, when compared with women of the same age, men over 80 years present higher PWV values [33]. Interestingly, women in the present study showed higher SBP and pulse pressure, confirming previous studies of a more important prevalence of systolic hypertension in elderly women [23]. These results strongly indicate a lower cardiac performance in men leading to lower SBP and pulse pressure levels despite higher PWV. This also constitutes an additional element indicating that 'low' BP levels in the elderly, especially in men, may be the result of cardiac pump 'insufficiency' or

the presence of other comorbidities. In support of this hypothesis, we can also consider the fact that in the present population, despite an increase in aortic PWV and pulse pressure as well as a decrease in DBP between the first and third age groups, SBP did not increase which is probably due to the decrease in cardiac performance in the very elderly.

Clinical implications and conclusion

The present study shows that in this frail population, self-measurement of BP as well as assessment of arterial stiffness are feasible and not extremely time-consuming.

The question in the present study was whether these measurements could become more appropriate than clinical BP, monitoring strategies in the assessment of cardiovascular risk. The limitations of standard clinical BP measurements in the evaluation of a long-term increase in BP in treated hypertensive patients has clearly questioned in a recent study by Keenan *et al.* [34].

The rationale of this longitudinal study was that clinical BP measurements in very elderly institutionalized persons may not be the most accurate method for the evaluation of cardiovascular risk for two main reasons:

- (1) Large variability of SBP levels, hence necessitating multiple self-measurements in order to obtain more accurate measurements: the present results do not confirm this hypothesis since both clinical and self-measured BP values were closely similar.
- (2) Blood pressure measurements are likely to be greatly influenced by several 'geriatric' comorbidities leading to a false normalization of BP. Therefore direct measurements of arterial stiffness with PWV may be more accurate for assessing risk. The baseline results of the PARTAGE study presented herein appear to be in accordance with this second hypothesis since BP and arterial stiffness values were not always in concordance.

In conclusion, this is the first study to assess certain specific hemodynamic characteristics in a large population of very elderly, institutionalized patients: namely, no difference between clinical and self-measured BP, high control of hypertension, high pulse pressure mainly dependent on low DBP and very high aortic PWV but low brachial PWV. These data suggest major differences with community-living elderly populations and indicate the interest of the ongoing longitudinal study in order to assess the role of BP and arterial stiffness in the prognosis of institutionalized elderly patients.

Acknowledgements

Sources of funding: The primary financial support of this study has come from the National PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) of the French

Ministry of Health (Registered by the AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – French Health Products Safety Agency) under the study number: 2006-A00042-49.

The study has been released on ClinicalTrials.gov under the identifier: NCT00901355.

Supplementary financial support was provided by the French Society of Hypertension, the 'Fondation pour la Recherche Médicale', and Boehringer Ingelheim France Laboratories.

The study has also been supported by the National Institute of Health (INSERM) and the PPF (Plan Pluri-Formation) of the French Ministry of Research.

Conflict(s) of interest: P.S. is a consultant for DiaTecne, Milan, Italy.

The study was conducted with the logistic support of the Center of Clinical Investigations (CIC) and the Center of Clinical Epidemiology (CEC) of the University Hospital of Nancy. We thank Pierre Rozanski for the management of the PARTAGE database; Francesca Vaienti, Sara Capelli, Anna Kearney-Schwartz, Alexandra Zervoudaki, Rachida Benelmir, Sophie Gauthier for their contribution to the achievement of clinical examinations; and the Association of Physicians of Lorraine Area (AMCELR), especially Jacques Creusot 'Engineer INIST-CNRS (Institut d'Information Scientifique et Technique – Centre National de Recherche Scientifique)', for their major contribution to the success of the PARTAGE study.

The authors wish to thank all the Directors, Physicians and especially the personnel of the 72 nursing homes for contributing to the realization of this study.

We also thank Mr Pierre Pothier for language review and stimulating discussions.

List of Nursing Homes participating in the PARTAGE Study.

Network Nancy, France: 'Notre Maison', Nancy (Dr Raharivololona); 'Saint-Rémy', Nancy (Dr Ricourt); 'Saint-Charles', Nancy (Dr Noel); 'Saint-Joseph – le Bas Château', Essey-les-Nancy (Dr Wang); 'Sainte Thérèse', Ludres (Dr Marmois); 'Maison de retraite de Rosières', Rosières aux Salines (Dr Craus); 'La Compassion', Saint-Firmin (Dr Coydon); 'Long séjour St Nicolas de Port', Saint-Nicolas de Port (Dr Vannson); 'Sainte Famille', Vandœuvre-les-Nancy (Dr Schlitter); 'Centre hospitalier Saint-Charles', Toul (Dr Bientz); 'Maison de retraite de Gerbéviller', Gerbéviller (Dr Beck); 'Lilas Blanc', Boulay (Dr Lefevre); 'Maison Sain-

t-Jacques', Rouffach (Dr Kasser); 'Les tilleuls', Le Thillot, 'Saint-Jean', Portieux, 'Jean Martin Moye', Essegney (Dr Xémard); 'Maison de retraite d'Eloyes', Eloyes (Dr Banuls); 'Centre Ozanam', Cheniménil (Dr Robinet-Poncelet); 'Saint-Jean', Charmois l'Orgueilleux, 'Saint Joseph', Ville sur Illon, 'Saint-André', Xertigny, 'La Résidence', Bains-les-Bains (Dr Cornement); 'EHPAD Stanislas', Lunéville (Dr Laviale); 'EHPAD Saint-Charles', Lunéville (Dr Bolzer); 'Notre Dame du Bon Repos', Maxéville (Dr Ricourt); 'Les Ophéliades', Nancy (Dr Moreau); 'Notre Chaumière', Pompey, 'Résidence Beau Site', Liverdun (Dr Mathieu); 'Hotel Club Résidence', Saint-Max (Dr Balthassat), 'Résidence des couleuvres', Vaucouleurs (Dr Laurent).

Network Paris, France: 'Fondation de Rothschild', Paris (Dr Reingewirtz, Dr Kagan, Dr Berthelot, Dr Dascenco); 'Hotelia Paris Parc Monceau', Paris (Dr Girard); 'Orpea Résidence Chaillot' Paris (Dr Millot-Cross); 'Hotelia', Le Chesnay (Dr Robiani, Dr Valencien); 'Orpea Les Lys', Rocquencourt (Dr Sahnoun); 'Fondation Lepine', Versailles (Dr Forestier); 'Villa Lecourbe', Paris (Dr Girard).

Network Dijon, France: 'EHPAD de l'Hôpital de Champmaillot', Dijon (Dr Lenfant); 'Maison de Retraite Saint Philibert', Dijon, 'Maison de Retraite Les Bégonias', Dijon, 'Maison de Retraite Petites Sœurs des Pauvres', Dijon (Dr Alixant).

Network Toulouse, France: 'L'Acacia', Nailloux, 'Les Roses', Calmont, 'Résidence Alliance', Cologne (Dr Klapouzsak); 'Les jardins d'Agape', Auch (Dr Estingoy); 'les Fontaines', Toulouse (Dr Stillmunkes).

Network Cesena, Italy: Casa Protetta 'Maria Fantini', Cesena; Fondazione Opera 'Don Baronio', Cesena; Casa di Riposo 'Sorelle dei poveri di s. Caterina da Siena', Cesena; Casa Albergo di 'Lieta Soggiorno', Macerone di Cesena; Residenza Sanitaria 'Il Castello', Longiano; Casa Protetta 'Violante Malatesta', Cesena; Casa Protetta 'Nuovo Roverella', Cesena; Casa Protetta Residenza 'La Meridiana', s. Andrea in Bagnolo; 'Domus Pascoli', s. Mauro Pascoli; Casa Protetta 'Consorzio Archimede', Vecchiavazzo; Casa Protetta 'Davide Drudi', Meldola; Casa di Riposo 'Pietro Zangheri', Forlì.

Network Verona, Italy: Casa di soggiorno 'Le Betulle', Verona; Casa di soggiorno 'S. Anna', Verona; Casa 'Fr. Pietro Nogarè', Negrar; Casa di cura 'Città di Verona', Verona; Casa di riposo dei Padri Camilliani, Verona.

References

- 1 Blacher J, Staessen JA, Gierd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, *et al.* Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; **160**:1085–1089.
- 2 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; **358**:1887–1898.

- 3 Askari M, Kiely DK, Lipsitz LA. Is pulse pressure a predictor of cardiovascular complications in a frail elderly nursing home population? *Aging Clin Exp Res* 2004; **16**:206–211.
- 4 Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998; **316**:1780–1784.
- 5 Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**:2046–2050.
- 6 Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**:961–967.
- 7 Skoog I, Lemfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; **347**:1141–1145.
- 8 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**:1105–1187.
- 9 Vanhanen H, Thijs L, Birkenhager W, Bulpitt C, Tilvis R, Sarti C, et al. Prevalence and persistency of orthostatic blood pressure fall in older patients with isolated systolic hypertension. Syst-Eur Investigators. *J Hum Hypertens* 1996; **10**:607–612.
- 10 Management of adults with essential hypertension: 2005 update: guidelines. *J Mal Vasc* 2006; **31**:16–33.
- 11 Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**:1983–1992.
- 12 Mac Mahon M, Sheahan NF, Colgan MP, Walsh B, Malone J, Coakley D. Arterial closing pressure correlates with diastolic pseudohypertension in the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; **50A**:M56–M58.
- 13 Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**:1245–1251.
- 14 Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; **185**:914–919.
- 15 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**:189–198.
- 16 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; **21**:821–848.
- 17 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; **27**:2588–2605.
- 18 Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new noninvasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens* 2004; **22**:2285–2293.
- 19 Staessen JA, Thijs L, O'Brien ET, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Fagard RH, et al. Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; **15**:835–843.
- 20 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000; **102**:1139–1144.
- 21 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; **282**:539–546.
- 22 Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; **291**:1342–1349.
- 23 Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetiere P, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens* 2006; **24**:51–58.
- 24 Chamontin B, Poggi L, Lang T, Menard J, Chevalier H, Gallois H, Cremier O. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. *Am J Hypertens* 1998; **11**:759–762.
- 25 Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia. A 32-year prospective study. *Hypertension* 2009; **54**:233–240.
- 26 Benetos A, Guize L, Rudnichi A, Safar M, Asmar R, Bean K. How can hypertensive patients be better treated? The contribution of combination therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; **35** (Suppl 3):S13–S16.
- 27 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; **37**:1236–1241.
- 28 Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; **113**:664–670.
- 29 Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; **68**:50–58.
- 30 Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; **43**:1239–1245.
- 31 O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; **15**:426–444.
- 32 Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; **105**:1202–1207.
- 33 Alecu C, Labat C, Kearney-Schwartz A, Fay R, Salvi P, Joly L, et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens* 2008; **26**:2207–2212.
- 34 Keenan K, Hayen A, Neal BC, Irwig L. Long term monitoring in patients receiving treatment to lower blood pressure: analysis of data from placebo controlled randomised controlled trial. *BMJ* 2009; **338**:b1492. doi:10.1136/bmj.b1492.

III.2 Caractéristiques initiales en fonction du sexe

III.2.1 Facteurs de risque

L'âge moyen n'était pas différent significativement entre les hommes et les femmes ($87,4 \pm 4,9$ ans vs. $87,8 \pm 4,8$ ans respectivement, $p=0,2$) (annexe 4).

L'hypertension était la seule pathologie cardiovasculaire significativement plus présente chez les femmes (75% vs. 60%, $p<0,0001$). Les hommes avaient une augmentation significative de pathologie artérielle périphérique (11% vs. 5%, $p=0,0014$), d'arythmie cardiaque (35% vs. 26%, $p=0,0059$) et d'histoire tabagique (61% vs. 10%, $p<0,0001$). Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes pour l'AVC, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, la dyslipidémie et le diabète (annexe 5).

L'indice de masse corporelle moyen était de $25,2 \pm 4,1$ kg/m² pour les hommes et $25,9 \pm 4,9$ kg/m² pour les femmes ($p=0,17$). La proportion d'obèse était plus grande, sans être significative, chez les femmes (18,3% vs. 13,2%) (annexe 6).

La fonction cognitive moyenne n'était pas différente entre les hommes et les femmes ($23,6 \pm 5,0$ vs. $23,2 \pm 5,1$, $p=0,23$ respectivement) ainsi que l'Indice de KATZ ($5,0 \pm 1,1$ vs. $5,0 \pm 1,0$, $p=0,87$ respectivement).

III.2.2 Pression artérielle périphérique et VOP

La figure 5 montre que la PAS clinique était significativement plus élevée chez les femmes ($138,4$ mmHg $\pm 21,3$ vs. $134,9$ mmHg $\pm 20,3$, $p=0,02$). Dans la mesure où n'y a pas de différences pour les PAD cliniques, il en résulte une augmentation de la PP chez les femmes ($66,7$ mmHg $\pm 16,3$ vs. $63,0$ mmHg $\pm 15,8$, $p=0,001$).

On retrouvait les mêmes résultats avec la PAS par automesure ($138,5$ mmHg $\pm 17,1$ vs. $134,8$ mmHg $\pm 16,9$, $p=0,002$).

A contrario, la VOP était plus élevée chez les hommes (15,0 m/s±5,4 vs. 14,1 m/s±5,0 , p=0,04).

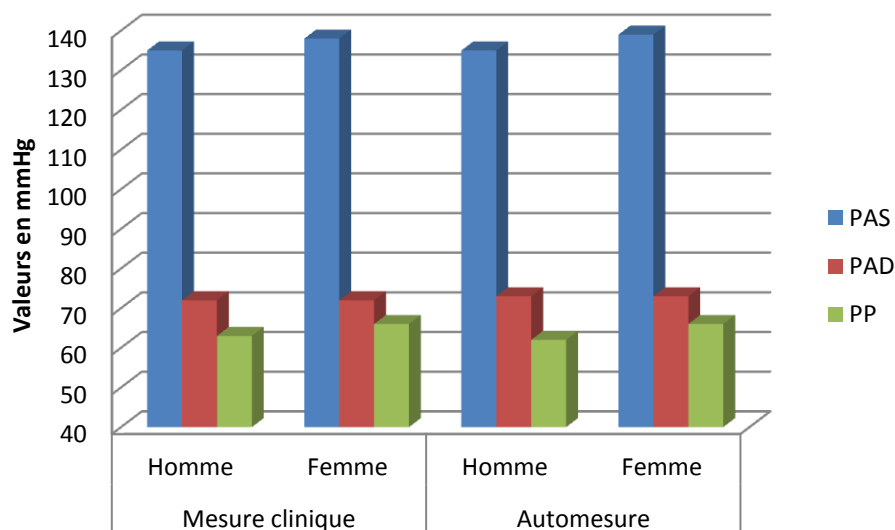


Figure 1. Pression artérielle périphérique chez les hommes et les femmes

La figure 6 évalue la concordance entre les valeurs de PAS clinique et de PAS par automesure chez les 767 sujets traités pour une hypertension et les 313 sujets sans historique d'hypertension en fonction du sexe. Chez les sujets traités, on retrouve 27% de discordances chez les hommes et 22% chez les femmes (différence non significative).

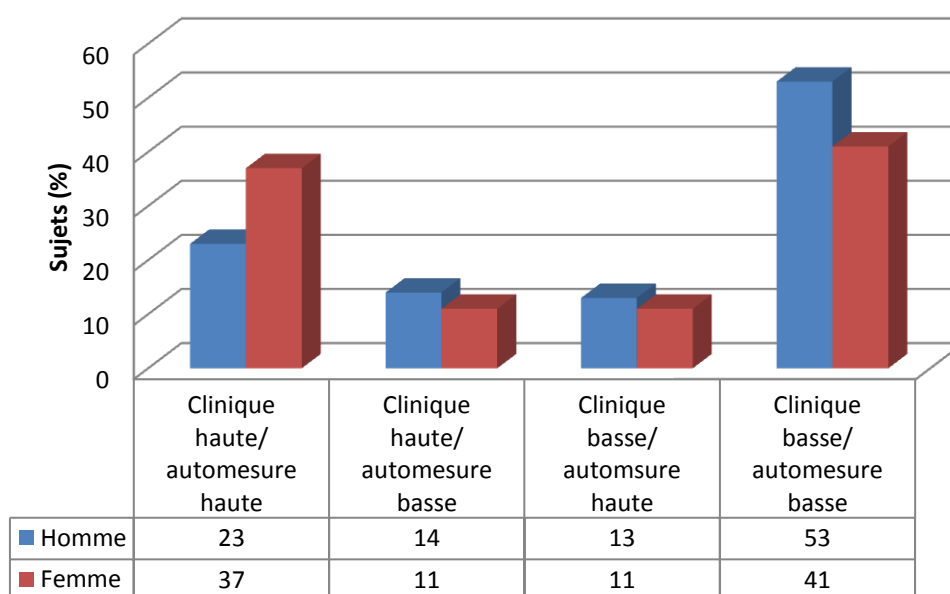


Figure 2. Concordance des valeurs de PAS clinique et par automesure chez les sujets traités en fonction du sexe

Chez les sujets sans historique d'hypertension, on retrouve 23% de discordances chez les hommes et 22% chez les femmes. 21% des hommes non traités ont cependant une PAS supérieure à 140 mesurée en clinique et par automesure. Ce pourcentage est de 19% chez les femmes.

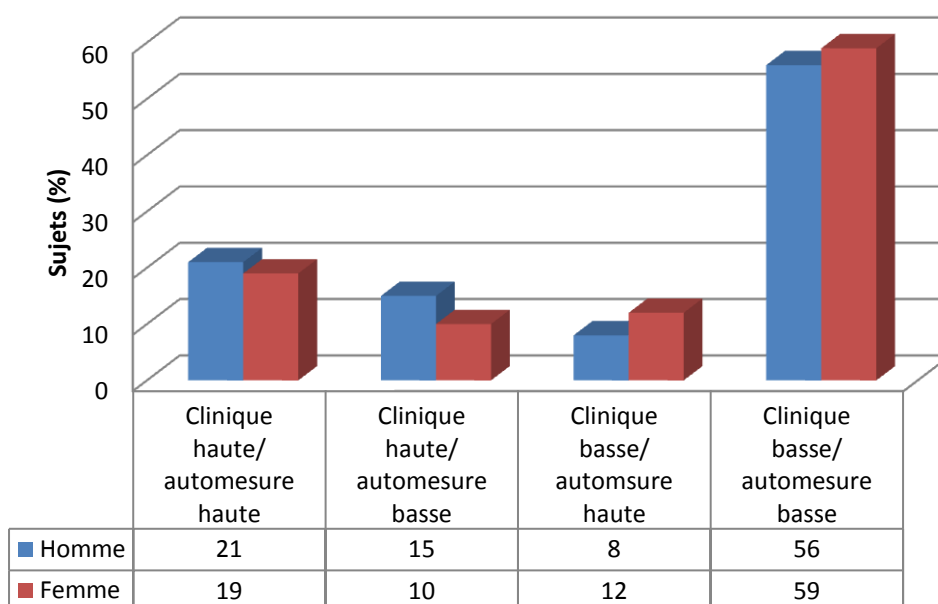


Figure 3. Concordance des valeurs de PAS clinique et par automesure chez les sujets non traités en fonction du sexe

III.3 Caractéristiques initiales en fonction de l'âge

III.3.1 Facteurs de risque

La proportion de femmes était plus importante dans tous les sous-groupes d'âge avec la plus grande proportion dans le groupe 86-90 ans (81,6%) (annexe 7).

Près d'un quart des participants étaient obèses dans le groupe 80-85 ans. Cette proportion diminuait avec l'âge pour atteindre 10,4% chez les plus de 90 ans ($p < 0,001$) (annexe 8).

Le nombre moyen de pathologies CV n'était pas différent dans les 3 groupes d'âge (1,0 vs. 1,0 vs. 0,9 respectivement). L'hypertension est la pathologie la plus fréquemment observée et elle augmentait avec les tranches d'âge ($p = 0,01$). On retrouve cette même tendance pour les arythmies cardiaques ($p = 0,03$) et l'histoire tabagique (de 28,7% à 16%, $p = 0,0002$).

A l'inverse les dyslipidémies diminuaient significativement avec l'âge (de 32,6% à 17,2%, $p<0,0001$), et il y avait la même tendance pour le diabète ($p=0,06$).

Il n'y avait pas de différence significative pour ce qui concernait les AVC, les coronaropathies, les pathologies CV périphériques et l'insuffisance cardiaque (annexe 9).

La fonction cognitive moyenne diminuait de manière significative avec l'âge ($23,9\pm4,9$ vs. $23,1\pm5,3$ vs. $22,9\pm4,9$ respectivement, $p=0,02$). Il n'y avait pas de différence pour l'indice de KATZ moyen ($4,9\pm1,1$ vs. $5,0\pm1,0$ vs. $4,9\pm1,0$ respectivement, $p=0,42$).

III.3.2 Pression artérielle périphérique et VOP

Il y avait une tendance à l'augmentation de la PAS clinique avec l'âge ($135,4$ mmHg $\pm$ 19,2 vs. $138,7$ mmHg $\pm$ 21,5 vs. $138,4$ mmHg $\pm$ 22,4, $p=0,06$). La différence était cependant significative pour la PP clinique ($p<0,0001$).

On ne retrouvait pas de différence significative pour la PAS par automesure ($p=0,4$).

La VOP était significativement plus élevée chez les sujets le plus âgés (figure 8).

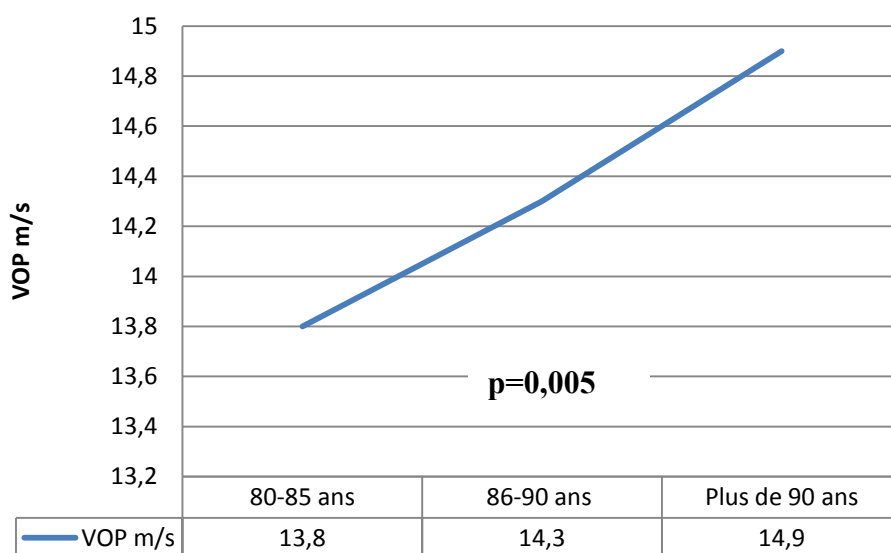


Figure 4. VOP dans les sous-groupes d'âge

III.4 Caractéristiques initiales en fonction de l'indice de KATZ

III.4.1 Facteurs de risque

L'âge moyen se situe entre 87 et 88 ans dans les sous-groupes d'indice de KATZ. La proportion de femmes varie de 75% à 80% sans différences significatives dans les sous-groupes ($p=0,5$) (annexe 10).

Près d'un quart des participants étaient obèses dans le groupe KATZ le plus bas. Cette proportion diminue pour atteindre 13,1% dans le groupe KATZ le plus haut. Il n'y avait cependant pas de différence significative concernant l'indice de masse corporelle entre les groupes KATZ (annexe 11).

Le nombre moyen de maladies cardiovasculaire n'est pas différent dans les sous-groupes KATZ (1,0 ou 0,9).

L'hypertension est la pathologie la plus fréquemment observée et elle augmente avec l'indice KATZ sauf pour le dernier groupe ($p=0,0013$). En effet le pourcentage passe de 67,5% à 81,3% entre le groupe 1 et 4 mais retombe à 66,8% dans le dernier groupe KATZ.

On retrouve des différences significatives entre les sous-groupes KATZ pour la dyslipidémie ($p=0,06$), l'insuffisance cardiaque ($p=0,008$), l'AVC ($p=0,05$) sans qu'il y ait de linéarité.

Il n'y avait pas de différences significatives pour ce qui concernait l'histoire tabagique, le diabète, les coronaropathies, les pathologies cardiovasculaires périphériques et les arythmies cardiaques (annexe 12).

La fonction cognitive moyenne augmentait de manière significative avec le sous-groupe KATZ (passant de $21,0 \pm 5,1$ pour le groupe 1 à $24,9 \pm 4,5$ pour le dernier groupe, $p < 0,0001$).

III.4.2 Pression artérielle périphérique et VOP

Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour la PAS clinique ($p=0,16$) et la PP clinique ($p=0,14$). A contrario, il y avait une différence significative pour la PAS par automesure ($134,8 \pm 17,9$ mmHg pour le groupe KATZ le plus bas vs. $139,8 \pm 16,6$ mmHg pour le groupe KATZ le plus haut, $p=0,028$) (figure 9).

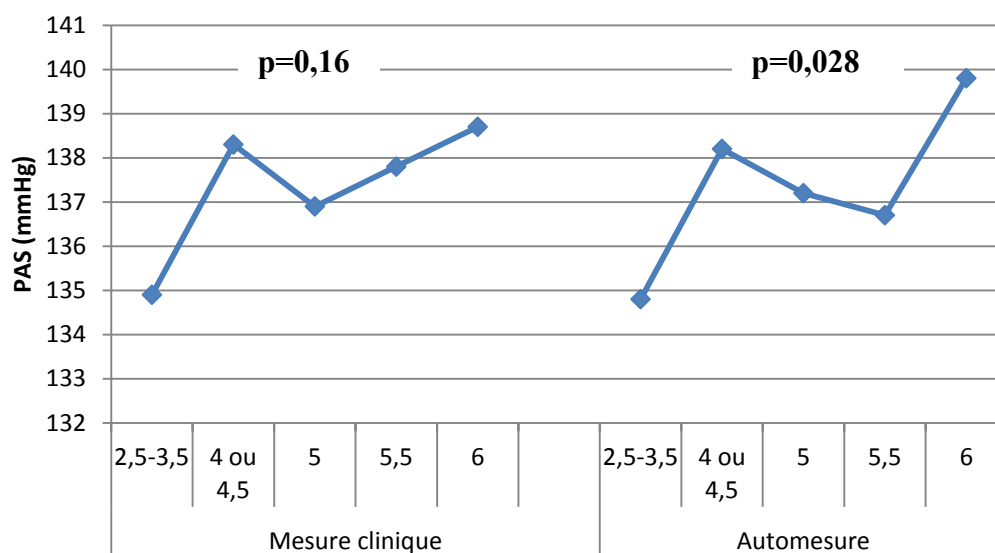


Figure 5. PAS clinique et par automesure dans les sous-groupes KATZ

Les valeurs de VOP, présentées dans la figure 10, diffèrent significativement entre les groupes ($p=0,02$), la valeur la plus haute étant pour le groupe 4 ($14,9 \pm 5,0$ m/s) et la plus basse pour le groupe 5 ($13,8 \pm 5,1$ m/s).

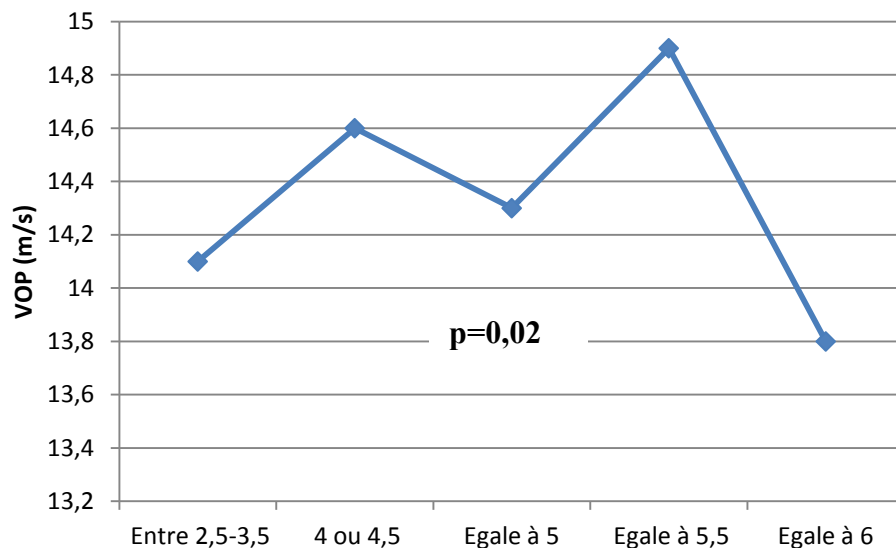


Figure 6. VOP dans les sous-groupes KATZ

III.5 Caractéristiques initiales en fonction des pathologies CV

III.5.1 Facteurs de risque

492 patients (43,5%) n'ont aucune pathologie CV. 352 patients (31,2%) en ont une et 286 patients (25,3%) ont au moins 2 pathologies CV.

L'âge moyen était de $87,2 \pm 4,8$ ans pour le groupe sans pathologies CV et de $88,4 \pm 4,7$ ans pour le groupe avec au moins 2 pathologies CV ($p=0,003$).

La proportion de femmes diminuait significativement avec le nombre de pathologies CV (annexe 13).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour l'indice de masse corporelle moyen ($25,8 \pm 5,0$ kg/m² vs. $25,4 \pm 4,3$ kg/m² vs. $25,9 \pm 4,9$ kg/m² respectivement) (annexe 14).

L'hypertension était la pathologie la plus fréquemment observée sans qu'il y ait de différence significative entre les groupes (70% à 75%).

Le pourcentage de diabétiques était aussi comparable dans les sous-groupes (15% à 20%). Les différences sont à la limite de la significativité pour les dyslipidémies avec un pourcentage plus élevé pour le groupe avec au moins 2 pathologies CV (annexe 15).

La fonction cognitive moyenne augmentait de manière significative avec le nombre de pathologies CV ($22,8 \pm 5,3$ vs. $23,4 \pm 4,9$ vs. $23,9 \pm 4,9$ respectivement, $p=0,02$).

Les indices de KATZ les plus élevés ont été significativement plus souvent retrouvés dans le groupe sans pathologies CV (33,5% de KATZ 6 vs. 21,8% de KATZ 6 pour le groupe avec plus de 2 pathologies CV) (annexe 16).

III.5.2 Pression artérielle périphérique et VOP

La figure 11 montre que le PAS clinique diminue significativement avec le nombre de pathologies CV ($139,1 \pm 20,1$ mmHg, $137,8 \pm 21,2$ mmHg et $134,8 \pm 22,5$ mmHg pour aucune, une ou au moins 2 pathologies CV respectivement, $p=0,02$), de même pour la PP clinique ($66,7 \pm 15,5$ mmHg, $66,7 \pm 15,9$ mmHg et $63,5 \pm 17,7$ mmHg respectivement, $p=0,01$). On retrouve le même résultat avec la PAS par automesure ($139,5 \pm 16,4$ mmHg, $138,6 \pm 17,4$ mmHg et $133,5 \pm 17,4$ mmHg respectivement, $p<0,0001$).

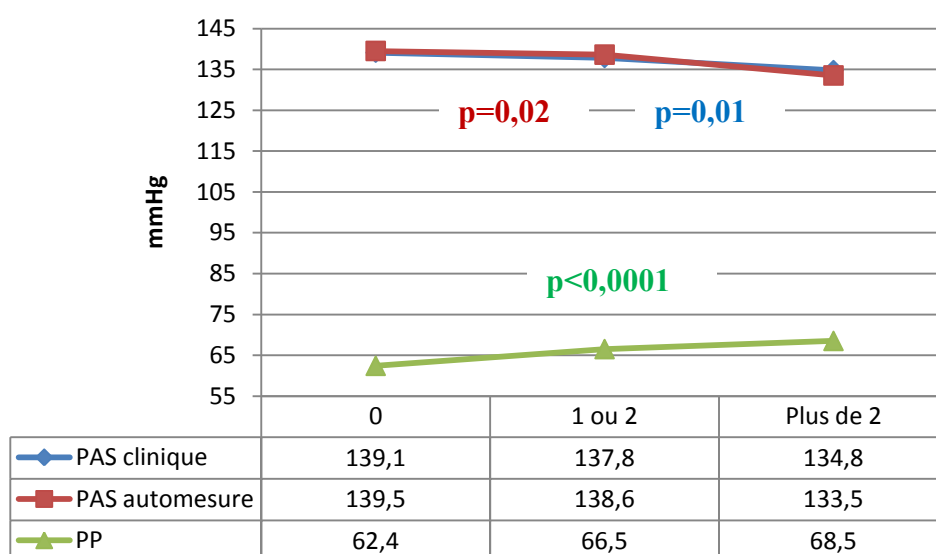


Figure 7. PAS et PP dans les sous-groupes de pathologies CV

Il n'existe cependant pas de différence pour les valeurs de VOP entre les groupes ($p=0,8$).

III.6 Caractéristiques initiales en fonction du traitement antihypertenseur

III.6.1 Facteurs de risque

Près de 80% des sujets avaient un traitement antihypertenseur. L'âge moyen ne différait pas entre les groupes.

L'IMC était significativement supérieur dans le groupe des sujets traités (26,1 vs. 24,3, $p<0,001$) avec 18,6% d'obèses (annexe 17).

86% des sujets traités par un antihypertenseur avaient un antécédent d'hypertension artérielle (comparés à 17% pour les sujets non traités).

Les sujets traités par antihypertenseurs avaient une augmentation significative d'arythmie, de dyslipidémie, de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque et de diabète.

Il n'y avait pas de différences significatives pour l'AVC, la pathologie artérielle périphérique et le statut tabagique (annexe 18).

Le MMSE moyen augmentait de manière significative chez les patients traités versus non traités ($23,5\pm 5,0$ vs. $22,5\pm 5,1$ respectivement, $p=0,01$).

Les résultats moyens du KATZ étaient similaires entre les groupes cependant il existait des différences significatives à l'intérieur des 5 sous-groupes définis (35,8% de KATZ 6 dans le groupe non traité vs. 27,7% de KATZ 6 pour le groupe traité, $p=0,008$) (annexe 19).

III.6.2 Pression artérielle périphérique et VOP

La PAS clinique est significativement plus élevée dans le groupe des sujets traités ($138,3\pm 21,8$ mmHg vs. $134,7\pm 18,1$ mmHg, $p=0,04$) ainsi que pour la PP clinique ($66,7\pm 16,5$ mmHg vs. $62,5\pm 14,5$ mmHg, $p=0,0009$). Cependant il n'y a pas de différence pour la PAS par automesure ($137,9\pm 17,5$ mmHg vs. $137,1\pm 15,5$ mmHg, $p=0,7$).

La valeur de la VOP est significativement augmentée dans le groupe des sujets traités ($14,5\pm 5,1$ m/s vs. $13,6\pm 4,9$ m/s, $p=0,02$).

III.7 Caractéristiques initiales en fonction de la fréquence cardiaque

III.7.1 Facteurs de risque

Il n'y a aucune différence significative pour l'âge, le sexe, l'IMC et les facteurs de risques CV entre les 2 groupes (fréquence cardiaque ≥ 71 , fréquence cardiaque < 71) (annexe 20).

III.7.2 Pression artérielle périphérique et VOP

La PP clinique est significativement plus basse dans le groupe des sujets avec une fréquence cardiaque supérieure à 71 ($63,3 \pm 15,8$ mmHg vs. $68,4 \pm 16,3$ mmHg, $p < 0.0001$). Cependant il n'y a pas de différence pour la PAS (qu'elle soit clinique ou par automesure).

La valeur de la VOP est significativement augmentée dans le groupe avec une fréquence cardiaque élevée ($14,8 \pm 5,2$ m/s vs. $13,9 \pm 4,9$ m/s, $p = 0,002$).

III.8 Conclusion

L'analyse des caractéristiques de la population nous montre que plus de la moitié des sujets ont au moins une pathologie CV et que la très grande majorité des sujets sont traités avec des antihypertenseurs.

Les valeurs de la PA sont impactées par plusieurs facteurs : La PA augmente significativement avec l'âge. Elle est significativement plus élevée chez les femmes, les sujets traités par un antihypertenseur et ceux avec un indice KATZ élevé. A l'inverse elle diminue avec le nombre de pathologies CV et ne semble pas évoluer avec le niveau de fréquence cardiaque.

Pour la VOP on retrouve la même relation avec l'âge et le traitement antihypertenseur. Par contre le VOP est significativement plus élevée chez les hommes (femmes pour la PA) ainsi que pour les valeurs hautes de fréquence cardiaque. De plus on ne retrouve pas de relation entre les valeurs de VOP et les pathologies CV.

L'étude nous montre aussi une élévation de la VOP avec le niveau de PA.

Au vu de ces résultats, plusieurs questions se posent :

- Au delà de la simple relation, existe-t-il une corrélation entre la PA et la VOP et si oui, quelle est son degré comparé à la population plus jeune ?
- Comment les facteurs qui impactent la PA et la VOP séparément, impactent-ils la corrélation PA-VOP?

IV RESULTATS : Corrélation entre la pression artérielle périphérique et la vitesse d'onde de pouls

Les résultats seront présentés en deux parties et reprendront les résultats publiés dans

l'American Journal of Hypertension:

- Déterminants de la PA : nous dégagerons les principaux facteurs explicatifs de la PA
- Corrélation PA-VOP : nous présenterons les corrélations dans la population totale ainsi que dans les sous groupes des facteurs explicatifs de la PA.

IV.1 Facteurs explicatifs de la PA clinique

IV.1.1 PA systolique clinique

IV.1.1.1 Analyse univarié

L'analyse a été réalisée pour évaluer les facteurs explicatifs de la PAS clinique. Ne sont retenues dans ce tableau que les variables qui seront rentrées dans le modèle multivarié (à savoir toute variable pour laquelle $p \leq 0,1$).

Le sexe, les pathologies CV, le traitement antihypertenseur et la VOP sont significativement associés à la PAS clinique. Il y a aussi une tendance pour l'IMC ($p=0,08$). L'analyse montre que la corrélation entre l'âge et le PAS clinique est significative mais très faible ($r=0,06$).

		Moyenne/r*	p**
Sexe			0,02
	Homme	134,9	
	Femme	138,4	
Age		0,06	0,03
IMC		0,05	0,08
Pathologies CV			0,02
	0	139,1	
	1	137,8	
	2 ou plus	134,8	
Traitement HTA			0,04
	Non	134,7	
	Oui	138,3	
VOP		0,32	<0,0001

Tableau 2. Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAS clinique

* Moyenne par modalité pour variables qualitatives, coefficient de régression linéaire simple pour variables quantitatives

**Test d'analyse de variance à un facteur si égalité des variances, test de Kruskal-Wallis sinon pour variables qualitatives, test issu d'une régression linéaire simple pour variables quantitatives

IV.1.1.2 Analyse multivarié

Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0,1 en modèle bivarié ont été retenus pour l'analyse multivariée.

La méthode de sélection des variables Stepwise a été utilisée pour la régression multivariée, avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0,1 et un seuil de sortie du modèle à 0,05.

Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans la régression multivariée ne répondent pas à ces critères de sélection.

Le sexe, les pathologies CV et la VOP sont des facteurs explicatifs indépendants de la PAS clinique.

		β	p
Sexe	Homme	-5,3	0,0004
	Femme	0	
Pathologies CV			0,032
	0	4	0,009
	1	2,9	0,077
	2 ou plus	0	
VOP		1,3	<0,0001

Tableau 3. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAS clinique

IV.1.2 PA par automesure

IV.1.2.1 Analyse univarié

Le sexe, l'âge, les pathologies CV, l'indice de KATZ index et la VOP sont des facteurs explicatifs significatifs de la PA par automesure. Il existe aussi une tendance pour la fréquence cardiaque ($p=0,07$). Les coefficients de corrélation pour l'âge et la fréquence cardiaque sont très faibles ($r=0,06$ et $r=-0,05$ respectivement).

		Moyenne/r	p
Sexe	Homme	134,8	0,002
	Femme	138,5	
Age		0,06	0,05
Pathologies CV	0	139,5	<0,0001
	1	138,6	
	2 ou plus	133,5	
Charlson Index	≤5	138,5	0,04
	6	138,7	
	≥7	135,8	
KATZ index	2,5-3,5	134,8	0,03
	4-4,5	138,2	
	5	137,2	
	5,5	136,7	
	6	139,8	
Fréquence cardiaque		-0,05	0,07
VOP		0,25	<0,0001

Tableau 4. Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAS par automesure

IV.1.2.2 Analyse multivarié

Le sexe, les pathologies CV, l'indice de KATZ Index et la VOP sont des facteurs explicatifs indépendants de la PA par automesure.

		β	p
Sexe	Homme	-4,9	<0,0001
	Femme	0	
Pathologies CV	0	5,4	<0,0001
	1	4,6	
	2 ou plus	0	
KATZ index	2,5-3,5	0	0,0077
	4-4,5	3,9	
	5	2,6	
	5,5	1,6	
	6	5,3	
Fréquence cardiaque		-0,1	<0,0001
VOP		0,8	<0,0001

Tableau 5. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAS par automesure

IV.1.3 PP clinique

IV.1.3.1 Analyse univarié

On retrouve les mêmes facteurs explicatifs significatifs que pour la PAS clinique. Par ailleurs la fréquence cardiaque est un facteur explicatif significatif de la PP avec une corrélation inversée ($r=-0,21$). On retrouve un coefficient de corrélation plus élevé pour l'âge ($r=0,15$).

		Moyenne/r	p
Sexe	Homme	63	0,001
	Femme	66,7	
Age		0,15	<0,0001
Pathologies CV	0	66,7	0,01
	1	66,7	
	2 ou plus	63,5	
Traitement HTA	Non	62,5	0,0009
	Oui	66,7	
Fréquence cardiaque		-0,21	<0,0001
VOP		0,31	<0,0001

Tableau 6. Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PP clinique

IV.1.3.2 Analyse multivarié

Le sexe, l'âge, les pathologies CV, la fréquence cardiaque et la VOP sont des facteurs explicatifs indépendants de la PP.

		β	p
Sexe	Homme	-4,6	<0,0001
	Femme	0	
Age		0,5	<0,0001
Pathologies CV	0	4,2	0,0014
	1	3,7	
	2 ou plus	0	
Traitement HTA	Non	-3,7	0,002
	Oui	0	
Fréquence cardiaque		-0,3	<0,0001
VOP		0,9	<0,0001

Tableau 7. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PP clinique

IV.2 Corrélation PA-VOP

IV.2.1 Corrélation des PA périphériques

Il existe une très forte corrélation significative entre la PAS mesurée en clinique et par automesure ($r=0,73$, $p<0,0001$). Cette corrélation est encore plus marquée entre la PAS et la PP clinique ($r=0,85$, $p<0,0001$) (tableau 2).

	PAS clinique	PP clinique	PAS automesure
PAS clinique		0,85 <0,0001	0,73 <0,0001
PP clinique	0,85 <0,0001		0,65 <0,0001
PAS automesure	0,73 <0,0001	0,65 <0,0001	

Tableau 8. Corrélation entre les mesures de pressions artérielles périphérique dans la population générale

IV.2.2 Corrélation des PA périphériques-VOP

Les valeurs de VOP augmentent significativement avec l'augmentation de la PA : la VOP est de $11,2\pm3,5$ m/s pour des valeurs de PAS clinique inférieures à 110 mmHg et de $16,7\pm5,6$ m/s pour des valeurs supérieures à 160 mmHg ($p<0,0001$). Ces valeurs passent de $11,6\pm4,4$ m/s à $6,7\pm5,6$ m/s pour la PAS par automesure (figure 12).

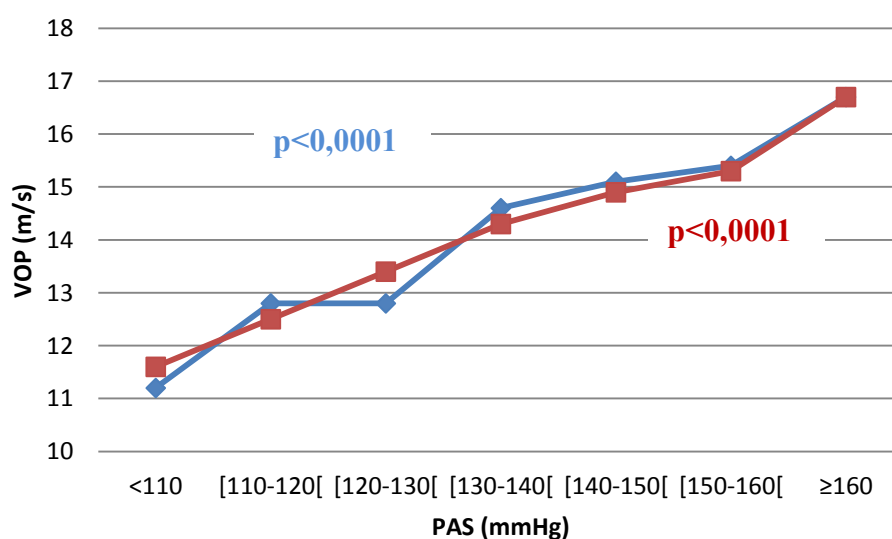


Figure 8. Evolution de la VOP en fonction de la PAS clinique (bleu) et de la PAS par automesure (rouge)

Enfin, la figure 13 montre que la VOP est de $12,5 \pm 4,2$ m/s pour une PP clinique inférieure à 40 et de $16,1 \pm 5,4$ m/s pour une PP clinique supérieure ou égale à 80.

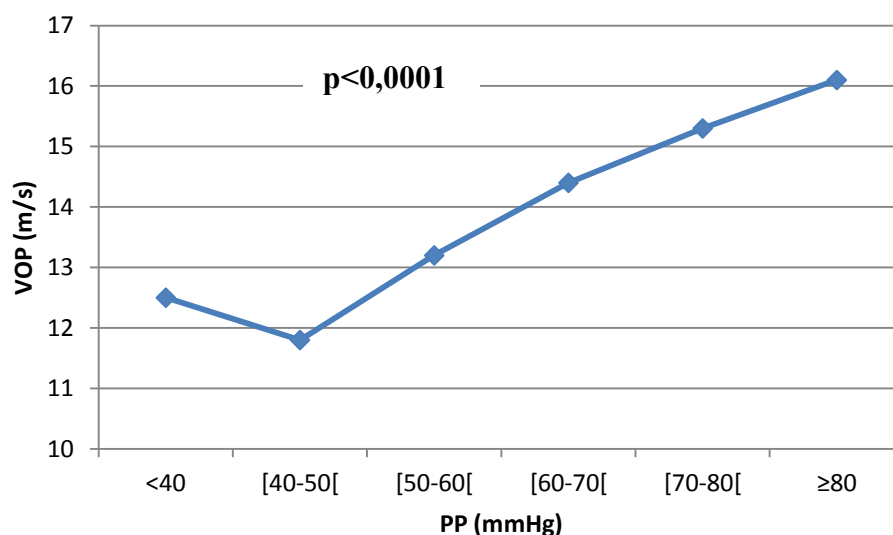


Figure 9. Evolution de la VOP en fonction de la PP clinique

Les figures 14, 15 et 16 analysent la corrélation entre la PA périphérique et la VOP : cette corrélation est significative mais assez faible ($r=0,30$ et $r=0,24$ pour la PAS clinique la PAS par automesure respectivement) ainsi que pour la PP ($r=0,28$).

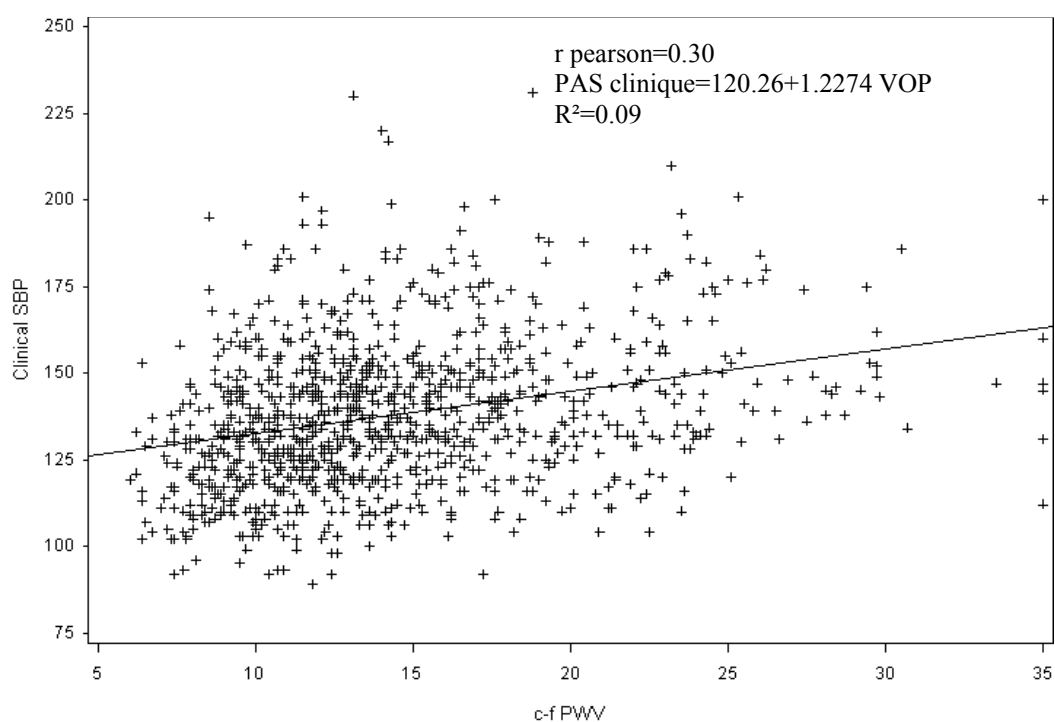


Figure 10. Corrélation entre la PAS clinique et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude

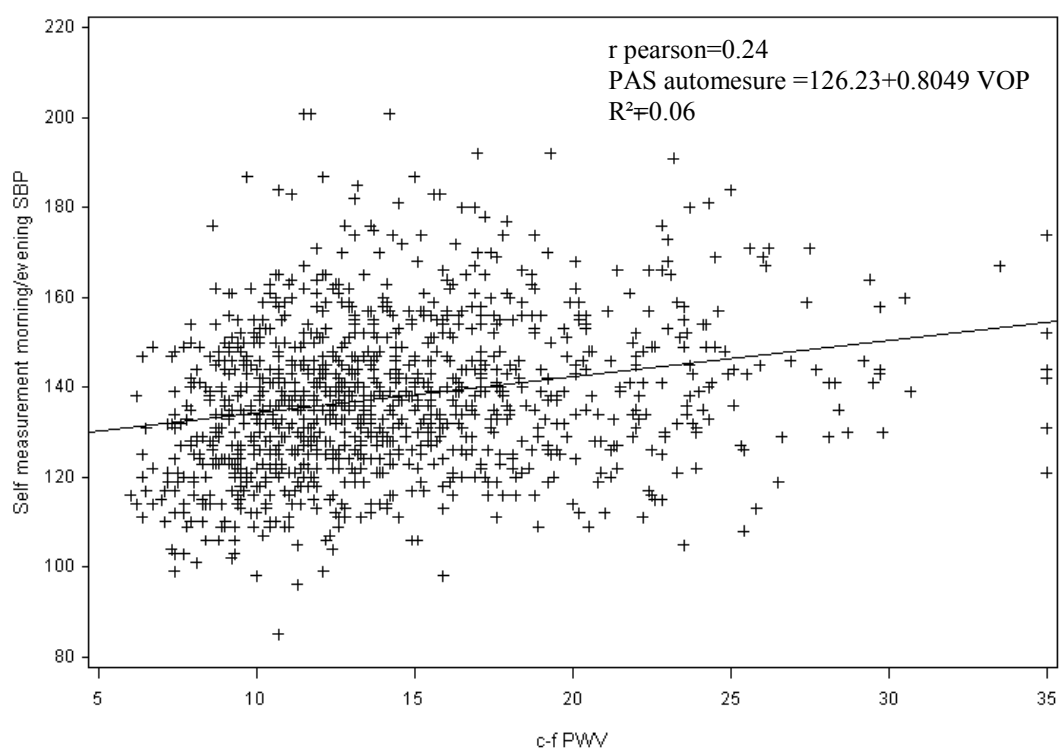


Figure 11. Corrélation entre la PAS par automesure et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude

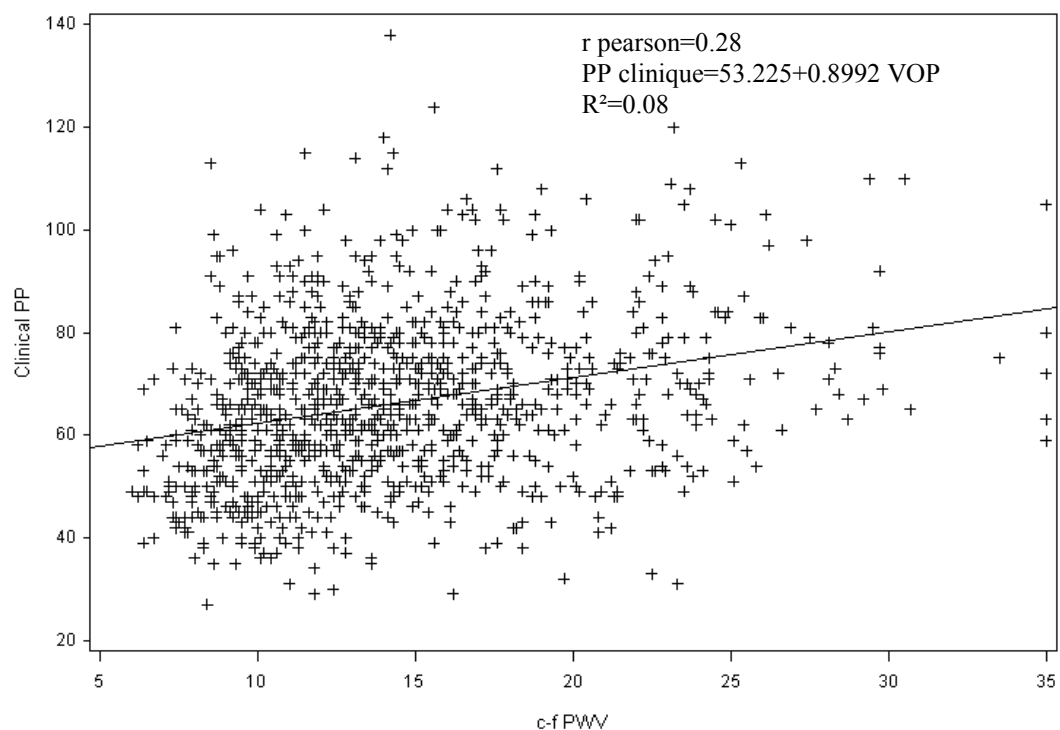


Figure 12. Corrélation entre la PP clinique et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude

IV.3 Corrélation dans les sous-groupes

IV.3.1 Sous-groupe : Sexe

Les corrélations entre les pressions périphériques et la VOP sont supérieures chez les femmes, mais restent faibles et les différences sont non significatives.

La relation PAS automesure-VOP a un coefficient de corrélation de 0,22 chez l'homme et 0,26 chez la femme ($p=0,6$). Les valeurs sont de 0,21 et 0,32 respectivement ($p=0,11$) pour la relation PP clinique-VOP et 0,25 et 0,32 respectivement ($p=0,28$) pour la relation PAS clinique-VOP.

	PAS automesure		PP clinique		PAS clinique	
	r	p	r	p	r	p
Sexe		0,6		0,11		0,28
Homme	0,22		0,21		0,25	
Femme	0,26		0,32		0,32	

Tableau 9. Corrélation pression artérielle périphérique-VOP chez les hommes et les femmes

IV.3.2 Sous-groupe : Age

Les corrélations entre les pressions périphériques et la VOP sont supérieures dans le groupe 80-85 ans mais restent faibles.

Les différences de relation PAS automesure-VOP selon l'âge sont à la limite de la significativité avec des coefficients de corrélation variant de 0,34 dans le groupe 80-85 ans à 0,18 dans le groupe plus de 90 ans ($p=0,06$). Les valeurs sont de 0,31, 0,26 et 0,26 respectivement ($p=0,76$) pour la relation PP clinique-VOP et 0,31, 0,31 et 0,25 respectivement ($p=0,66$) pour la relation PAS clinique-VOP.

	PAS automesure		PP clinique		PAS clinique	
	r	p	r	p	r	p
Age		0,06		0,76		0,66
[80-85]	0,34		0,31		0,31	
[86-90]	0,21		0,26		0,31	
> 90	0,18		0,26		0,25	

Tableau 10. Corrélation pression artérielle périphérique-VOP des les groupes d'âge

IV.3.3 Sous-groupe : Indice de KATZ

Les corrélations entre les pressions périphériques et la VOP sont supérieures dans le groupe avec l'indice de KATZ le plus important mais restent faibles.

Les différences de relation PAS automesure-VOP selon l'indice de KATZ sont à la limite de la significativité avec des coefficients de corrélation variant de 0,10 dans le groupe KATZ le plus bas à 0,31 dans le groupe KATZ le plus élevé ($p=0,08$) mais sans retrouver de linéarité.

Les valeurs oscillent entre 0,22 et 0,34 pour la relation PP clinique-VOP ($p=0,35$) et entre 0,21 et 0,35 pour la relation PAS clinique-VOP ($p=0,21$).

	PAS automesure		PP clinique		PAS clinique	
	r	p	r	p	r	p
Indice de KATZ		0,08		0,35		0,21
2,5-3,5	0,10		0,22		0,21	
4 ou 4,5	0,27		0,29		0,32	
5	0,26		0,28		0,25	
5.5	0,22		0,24		0,30	
6	0,31		0,34		0,35	

Tableau 11. Corrélation pression artérielle périphérique-VOP des les groupes KATZ

IV.3.4 Sous-groupe : Pathologies CV

Les corrélations entre les pressions périphériques et la VOP sont indépendantes du nombre de pathologies CV.

On peut noter que le niveau de la corrélation PP clinique-VOP est inversement proportionnel au nombre de pathologies cardiovasculaires ($r=0,31$ chez ceux qui n'ont aucune pathologie CV vs. $0,23$ pour ceux en ayant au moins 2, $p=0,47$)

Il n'est pas possible de conclure sur les corrélations PAS automesure-VOP et PAS clinique-VOP

Pathologies CV	PAS automesure		PP clinique		PAS clinique	
	r	p	r	p	r	p
		0,65		0,47		0,97
0	0,26		0,31		0,29	
1	0,20		0,30		0,31	
2 ou plus	0,26		0,23		0,29	

Tableau 12. Corrélation pression artérielle périphérique-VOP des les groupes de pathologies CV

IV.3.5 Sous-groupe : Traitement antihypertenseur

Le traitement antihypertenseur n'impacte pas la relation pressions artérielles périphériques et la VOP même si l'on trouve une corrélation plus élevée chez les sujets traités, ceci quelque soit la mesure utilisée.

	PAS automesure		PP clinique		PAS clinique	
	r	p	r	p	r	p
Hypertension		0,7		0,4		0,5
Traitée	0,26		0,32		0,33	
Non traitée	0,23		0,27		0,29	

Tableau 13. Corrélation pression artérielle périphérique-VOP en fonction du statut du traitement antihypertenseur

IV.3.6 Sous-groupe : Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque n'impactait pas la relation pression artérielle périphérique et VOP même si l'on trouve une corrélation plus élevée chez les sujets avec une fréquence cardiaque inférieure à 71.

	PAS automesure		PP clinique		PAS clinique	
	r	p	r	p	r	p
FC		0,57		0,33		0,69
FC<71	0,26		0,33		0,31	
FC≥71	0,23		0,28		0,29	

Tableau 14. Corrélation pression artérielle périphérique-VOP en fonction de la fréquence cardiaque

IV.4 Facteurs explicatifs et corrélation PAD-VOP

L'analyse de la PAD n'est pas le sujet principal du travail de thèse mais les analyses ont été réalisées pour évaluer le niveau de corrélation entre la PAD et la VOP et déterminer les facteurs explicatifs de la PAD dans notre population.

Les valeurs de VOP augmentent significativement avec l'augmentation de la PAD : la VOP est de $13,4 \pm 5,0$ m/s pour des valeurs de PAD clinique inférieures à 60 mmHg et de $15,2 \pm 5,3$ m/s pour des valeurs supérieures à 80 mmHg ($p=0,0004$) (annexe 23). Ces valeurs passent de $13,1 \pm 4,7$ m/s à $14,9 \pm 5,3$ m/s pour la PAD par automesure ($p=0,013$) (annexe 24).

IV.4.1 Facteurs explicatifs de la PAD clinique

L'analyse univariée montre que l'âge, l'IMC, l'Indice de Charlson (valeur de PAD la plus basse pour l'indice de Charlson le plus haut), la fréquence cardiaque et la VOP sont des facteurs explicatifs significatifs de la PAD clinique (annexe 24).

Le tableau 15 montre que l'âge, l'indice de Charlson, la fréquence cardiaque ainsi que la VOP sont des facteurs explicatifs indépendants de la PAD clinique.

	β	p
Age	-0,2	0,0026
Indice de Charlson		0,008
≤5	2,5	
6	1,5	
≥7	-	
FC	0,2	<0,0001
VOP	0,3	<0,0001

Tableau 15. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAD clinique

IV.4.1 Facteurs explicatifs de la PAD par automesure

Quand on s'intéresse à la PAD par automesure, l'âge, l'indice de Charlson (valeur de PAD la plus basse pour l'indice de Charlson le plus haut), les pathologies CV, le traitement antihypertenseur (PAD plus basse chez les sujets traités), la fréquence cardiaque et la VOP sont des facteurs explicatifs significatifs (annexe 25).

L'analyse multivariée montre que les facteurs explicatifs en analyse univariée sont aussi les facteurs explicatifs indépendants de la PAD par automesure.

	β	p
Age	-0,2	0,0053
Indice de Charlson		0,004
≤5	2,2	
6	1,9	
≥7	-	
Pathologies CV		0,01
0	1,8	
1	2	
2 ou plus	-	
Traitement HTA		0,006
Non	1,9	
Oui	-	
FC	0,2	<0,0001
VOP	0,2	0,0003

Tableau 16. Analyse multivariée des facteurs explicatifs de la PAD par automesure

IV.4.3 Corrélation PAD-VOP

Les annexes 25 et 26 montrent que la corrélation entre la PAD périphérique et la VOP est significative mais faible ($r=0,14$ et $r=0,11$ pour la PAD clinique la PAD par automesure respectivement).

Lorsqu'on analyse cette corrélation en fonction des facteurs explicatifs de la PA (tableaux 17), la corrélation reste très faible et n'est pas significative, excepté pour la corrélation PAD automesure-VOP en fonction de l'indice KATZ ($p=0,04$).

	PAD clinique		PAD automesure	
	r	p	r	p
Sexe		0,87		0,41
Homme	0,15		0,16	
Femme	0,14		0,1	
Age		0,24		0,19
[80-85]	0,12		0,2	
[86-90]	0,21		0,13	
>90	0,1		0,06	
Indice de Katz		0,09		0,04
Entre 2.5 et 3.5	0,06		-0,06	
4 ou 4.5	0,14		0,11	
5	0,04		0,14	
5.5	0,21		0,2	
6	0,2		0,13	
Pathologies CV		0,4		0,78
0	0,1		0,1	
1	0,15		0,12	
2 ou plus	0,2		0,15	
Traitement anti HTA		0,7		0,48
Non	0,12		0,08	
Oui	0,15		0,13	
FC≥71		0,36		0,55
Non	0,1		0,09	
Oui	0,16		0,12	

Tableau 17. Corrélation PAD périphérique-VOP en fonction des facteurs explicatifs de la PA

Publication PARTAGE : Analyse de corrélation

Miljkovic D, Perret-Guillaume C, Alla F, Salvi P, Erpelding ML, Benetos A. Correlation between peripheral blood pressure and pulse-wave velocity values in the institutionalized elderly persons 80 years of age and older: the PARTAGE study. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):163-73

Correlation Between Peripheral Blood Pressure and Pulse-Wave Velocity Values in the Institutionalized Elderly Persons 80 Years of Age and Older: The PARTAGE Study

Darko Miljkovic,^{1,2} Christine Perret-Guillaume,^{1,2,3} François Alla,^{1,2} Paolo Salvi,^{1,3} Marie-Line Erpelding^{1,4} and Athanase Benetos^{1,3,5}

BACKGROUND

Carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV) provides a comprehensive noninvasive indication of arterial stiffness, and is now established as a strong marker of cardiovascular disease (CVD). The correlation between peripheral blood pressure (BP) and PWV and their respective influences on mortality have been poorly studied in the elderly. Our objective was to analyze this correlation in nursing-home residents over 80 years of age, with the view that the results of this could ultimately be helpful in implementing strategies for the diagnosis and long-term follow-up of CVD and mortality in the very elderly population.

METHODS

The Predictive Value of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population (PARTAGE) study is a 2-year cohort study of 1,130 subjects living in 72 nursing homes in France and Italy. The correlation between baseline systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) and baseline PWV (measured with a PulsePen® tonometer) was studied in 1,071 subjects for whom PWV measurements were available.

RESULTS

Correlations between peripheral BP and PWV were significant but weak, with $r = 0.24$ for self-measured SBP, $r = 0.30$ for casual SBP, $r = 0.11$ for self-measured DBP, $r = 0.14$ for casual DBP, and $r = 0.26$ for casual pulse pressure (PP). A trend toward a weaker correlation was observed in the older age group for self-measured SBP and in the group with a lower level of activities of daily living (ADL) for self-measured SBP and DBP.

CONCLUSIONS

These findings suggest that SBP, DBP, and PWV provide different information in the very elderly. The results of the prospective, longitudinal, long-term PARTAGE study will allow further insight into this and provide additional in-depth information about the respective prognostic value of the measurement of peripheral BP and PWV.

Keywords: elderly; aging; arterial stiffness; pulse-wave velocity; self measurement; hypertension; blood pressure.

doi:10.1093/ajh/hps042

Measurement of the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) provides a comprehensive non-invasive assessment of arterial stiffness.¹ Pulse wave velocity is now established as a strong marker of hypertension^{2,3} and CVD in different populations,^{4–8} including elderly populations.^{9,10} The European Society of Hypertension (ESH) has included PWV as a sub-clinical organ-damage factor involved in the stratification of cardiovascular CV risk.¹¹ The ESH recommends measuring PWV, although not routinely, because this technique is not sufficiently developed and has a relatively high cost.

In routine practice, office or casual BP measurements are commonly used. In younger and middle-aged populations, casual systolic blood pressure (SBP) and casual diastolic blood pressure (DBP) are strongly correlated with both CVD and mortality^{12,13} and with PWV.¹⁴ In the elderly, such correlation

is less established. A meta-analysis of 61 prospective studies¹² showed that in very elderly subjects (80–89 years old), the absolute risk of death from ischemic heart disease, stroke, or other vascular events was positively correlated with SBP and DBP. Molander *et al.*¹⁵ confirmed the link between BP and PWV, although BP was inversely correlated with mortality. On the contrary, Boshuizen *et al.*,¹⁶ in a community-based population older than 85 years of age, and Askari *et al.*,¹⁷ in a frail, elderly nursing-home population, failed to demonstrate any correlation between BP and mortality.

We previously hypothesized that the lack of a clear correlation between SBP, CVD and mortality in the very elderly could be partly related to the fact that SBP is strongly influenced by several comorbidities and is therefore not an indicator of arterial stiffness.¹⁸ In the cross-sectional analysis of the PARTAGE

Correspondence: Athanase Benetos, (a.benetos@chu-nancy.fr).

This study is registered on the ClinicalTrials.gov website under the identifier: NCT00901355.

Athanase Benetos has been involved in the development and validation of arteriographic instruments, such as the Complior, Waltrack, and PulsePen instruments.

Initially submitted March 02, 2012; date of first revision September 19, 2012; accepted for publication October 14, 2012.

¹Université de Lorraine, Nancy, France; ²Apemac EA 4360, Université de Lorraine, Nancy, France; ³Department of Geriatrics, CHU Nancy, France; ⁴INSERM, CIC EC CIE6, Nancy, France; ⁵INSERM U961, Université de Lorraine, Nancy, France

© American Journal of Hypertension, Ltd 2012. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

study described here, we present data on the correlation of casual SBP with PWV and on the influence of age, gender, and comorbidities on this correlation. To our knowledge, this is the largest cohort study to have analyzed this specific correlation in very elderly persons.

METHODS

The PARTAGE study¹⁹ is a 2-year cohort study of 1,130 subjects (mean age, 87.7 ± 4.8 years), consisting of 878 women and 252 men, living in nursing homes. The participants were recruited by four French (Nancy, Dijon, Paris, and Toulouse) and two Italian (Cesena and Verona) university hospitals between January 2006 and June 2008. A total of 72 nursing homes in France and Italy participated in the study. Participants were enrolled if they were 80 years of age or older, were institutionalized, and signed an informed consent form. Subjects were excluded if they had severe dementia (Mini Mental State Examination (MMSE) score < 12 of a maximal score of 30), a low level of autonomy on the Activity of Daily Living (ADL) scale (≤ 2 of a maximal score of 6), or were under guardianship or “a measure of legal protection.”

Several trained medical research teams (geriatricians, cardiologists, psychologists) at each university hospital center applied the geriatric assessment instruments and made the arterial measurements used in the study. All of the medical teams used the same standard operating procedures. All assessments were made in the nursing homes in which the study was conducted. The study was approved by the respective regional ethics committees in France (CPP Comité de Protection des Personnes) and in Italy (Comitato Etico Area Vasta Romagna and Eticodella Provincia di Verona), and all participants gave their written informed consent prior to the study.

Clinical data collection

The clinical data collection for the study has been described elsewhere.¹⁹ Briefly, BP and heart rate (HR) were measured at the brachial artery using a validated automated oscillometric device (Colson DM-H20, Dupont Médical, Frouard, France). The patient's mid-arm circumference was measured and the cuff width adjusted accordingly. On the day of the measurements, patients had a light breakfast in order to avoid any major influence on BP values. Subsequently, casual BP measurements were made between 8 am and noon by physicians or nurses in the patient's room or in the infirmary of the institution, after a 10-minute rest period. All measurements were repeated three times, at intervals of 3 minutes, on the left arm and with the patient in a sitting position, without replacing the oscillometer cuff between the three measurements. Self measurements of BP were made according to the “rule of three,” with three measurements made at intervals of 1 minute in the morning and evening for three consecutive days according to the protocol proposed by the French Society of Hypertension.²⁰ Morning BP measurements were made from 8 am to noon, and evening BP measurements from 3 pm to 6 pm. Pulse pressure (PP) was calculated as SBP minus DBP. The carotid-femoral PWV corresponding to aortic stiffness²¹ was measured with the PulsePen device (DiaTecne srl, Milan, Italy) with the subject in a supine

position. Femoral-artery waveforms were not acquired for 59 patients because of patient refusal, or because of difficulties in acquiring a good arterial signal or inability to record a steady signal or both. Hence, the carotid-femoral PWV was assessed in 1,071 subjects. Measurements of PWV and casual BP were done on the same day.

Statistical analysis

Statistical analysis of the study data was done in the following three steps: (i) A description of the patient's characteristics, with descriptive values expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) or as numbers and percentages. A chi-squared test was used to compare qualitative variables and Student's *t*-test or a Wilcoxon test for paired samples was used to compare quantitative variables. A value of $P < 0.05$ was defined as statistically significant. (ii) Correlation between each of the three different measures of peripheral BP (casual SBP and DBP, casual PP, and self-measured morning/evening SBP and DBP) and PWV was assessed with Pearson's correlation coefficient. (iii) The independent relationship between peripheral BP and PWV was studied through multivariate analysis, with the potentially confounding factors included in the model consisting of gender, age, diabetes, body mass index (BMI), dyslipidemia, smoking status, ADL Katz index, MMSE score, Charlson index score, number of CVDs by class (0, 1, 2, or more), antihypertensive therapy (yes vs. no), and HR. In bivariate regression analysis, the mean by modality was used for qualitative variables and the simple linear regression coefficient for quantitative variables. The value of P was assessed through analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test. Only factors that had a significant correlation with the threshold of 0.1 in bivariate analysis were analyzed in multivariate analysis. A forward stepwise method, with an entry threshold of 0.1 and exit threshold of 0.5, was used in multivariate analysis. (iv) Correlation between peripheral BP and PWV in prespecified subgroups (defined as confounding factors which significantly affected the relationship in (iii)) was done through a comparison of the values provided by the same measurements of each variable made in targeted subgroups as described in (ii), after which the different correlations were compared. Significant prespecified subgroups retained were gender, age, ADL Katz Index, CVD, antihypertensive treatment, and HR. The statistical analyses were done with SAS software version 8 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Study population

Table 1 summarizes the baseline demographic data of the study, with the clinical characteristics and hemodynamic values for the 1,130 study subjects (13 subjects were excluded from the analysis because they were under 80 years of age). The mean age of the subjects was 88 years; 22% were men, 17% were obese, and 33% were overweight. The subjects' mean ADL Katz Index score was 5.0, their mean Charlson Index score was 6.0, and their mean MMSE score was 23.3. Approximately 56% of the subjects had at least one CVD (excluding hypertension). The most common disorders were cardiac arrhythmias (28%), dyslipidemia (25%),

Table 1. Main clinical and haemodynamic characteristics of patients in study (*n* = 1,130)

	N	% or mean value	SD
Sex			
Men	252	22.3	
Women	878	77.7	
Age, years	1,130	87.8	4.8
Age groups			
80–85	338	30.3	
86–90	435	38.9	
Over 90	344	30.8	
History of hypertension	813	71.9	
Diabetes	185	16.4	
BMI, kg/m ²	1,020	25.7	4.7
BMI groups			
Lean	506	49.6	
Overweight	339	33.2	
Obese	175	17.2	
Dyslipidemia	279	24.7	
Smoking, past + current	243	21.6	
ADL Katz index score (0–6)	1,130	5.0	1.1
ADL Katz index score groups (0–6)			
Between 2.5 and 3.5	169	15.0	
4 or 4.5	192	17.1	
5	186	16.6	
5.5	251	22.4	
6	325	28.9	
MMSE (0–30)	1,128	23.3	5.1
Charlson Index score	1,130	6.0	1.9
Charlson Index score groups			
≤ 5	532	47.1	
6	258	22.8	
≥ 7	340	30.1	
Cardiovascular disease	1,130	0.9	1.0
Heart failure	208	18.4	
Peripheral arterial disease	72	6.4	
Ischemic heart disease	241	21.3	
Stroke	170	15.0	
Cardiac arrhythmia	317	28.1	
Cardiovascular disease			
0	492	43.5	
1	352	31.2	
2 or more	286	25.3	
Carotid–femoral PWV	1,071	14.3	5.1
Casual SBP	1,118	137.6	21.1
Casual PP	1,118	65.9	16.2
Self measured SBP	1,127	137.7	17.1
Casual DBP	1,116	72.0	11.4
Self measured DBP	1,127	73.0	9.1

Abbreviations: ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; MMSE, Mini-Mental State Examination; PP, pulse pressure; PWV, pulse-wave velocity; SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure.

and ischemic heart disease (21%). The majority of the study population had a history of hypertension (72%), which in 95% was treated with a mean of 2.2 antihypertensive medications. With regard to peripheral BP, the mean casual SBP/DBP was 137/72 mm Hg. The mean self-measured BP values were 137/72 mm Hg, 138/74 mm Hg, and 138/73 mm Hg for morning, evening, and morning/evening BP measurements, respectively. None of these values was statistically significantly different from the respective casual measurements. Values of PWV were available for 1,071 subjects, with a mean carotid-femoral PWV value of 14.3 m/s.

Correlation of peripheral blood pressure with pulse-wave velocity

Table 2 depicts the mean PWV values corresponding to every 10 mm Hg increase in BP in the study population. In the case of casual SBP, PWV increased continuously from 11.2 ± 3.5 m/s for values of casual SBP < 110 mm Hg to 16.7 ± 5.6 m/s for values ≥ 160 mm Hg ($P < 0.0001$). Similar findings were obtained with self-measured SBP, in which PWV jumped from 11.6 ± 4.4 m/s for values < 110 mm Hg to 16.7 ± 5.6 m/s for values ≥ 160 mm Hg ($P < 0.0001$). A continuous increase in PWV was also found for incremental increases in DBP, with mean PWV values jumping from 13.4 ± 5.0 m/s for a casual DBP below 60 mm Hg to 15.2 ± 5.3 m/s for values of PWV above 80 mm Hg ($P = 0.0004$). These values increased from 13.1 ± 4.7 m/s for self-measured DBPs below 60 mm Hg to 14.9 ± 5.3 m/s for self-measured DBPs above 80 mm Hg ($P = 0.01$). For every 10 mm Hg increase in casual PP, mean PWV values rose from 12.5 ± 4.2 m/s for values < 40 mm Hg to 16.1 ± 5.4 m/s for values ≥ 80 mm Hg ($P < 0.0001$). Figure 1 summarizes the correlation coefficients for the different peripheral BP measurements and PWV. The highest correlation was observed with casual SBP, although it remained weak ($r = 0.30$, $P < 0.0001$). The correlation coefficient for peripheral BP measurements and PWV varied from $r = 0.12$ to $r = 0.30$, with the highest intercorrelations being obtained for casual SBP and casual PP ($r = 0.24$, $P < 0.0001$) and the lowest for self-measured DBP ($r = 0.11$, $P < 0.0001$).

Explanatory factors for peripheral blood pressure

A univariate and multivariate analysis was used to assess the predicting factors for peripheral BP and PP in tables 3, 4 and 5. After adjustment for confounding factors, PWV was the strongest explanatory factor for all peripheral BP measurements, with $t = 10.43$ ($P < 0.0001$) for casual SBP and $t = 8.86$ ($P < 0.0001$) for self-measured SBP. For peripheral DBP, $t = 4.32$ ($P < 0.0001$) for casual DBP and $t = 3.64$ ($P = 0.0003$) for self-measured DBP. Finally, $t = 11.04$ ($P < 0.0001$) for casual PP.

Other factors independently associated with BP and PP are summarized. For casual SBP, in table 3 gender and number of CVDs were independently associated, whereas gender, age, antihypertensive treatment, CVD, and HR were additional explanatory factors for casual PP in table 5. For self-measured SBP, gender, ADL Katz index score, CVD, and HR were independently associated.

In table 4, the variables independently associated with casual DBP were age, Charlson index score, and HR, whereas for self-measured DBP, explanatory factors were age, Charlson index score, CVD, antihypertensive treatment, and HR.

Correlation between peripheral blood pressure and pulse-wave velocity according to gender

Table 6 summarizes the correlation between peripheral blood pressure measurements (casual and self-measured SBP, casual and self-measured DBP, and casual PP) and PWV according to gender. The correlations were higher, although not statistically significantly so, in women for SBP and casual PP, and were higher in men for DBP.

Correlation between peripheral blood pressure measurements and pulse-wave velocity according to age group

Table 6 summarizes the correlation between peripheral BP measurements and PWV according to age group. There was a linear decrease in the correlation coefficient with advancing age group, which was close to significance ($P = 0.06$). The self-measured SBP-PWV correlation was twice as high in the first age group, of 80–85 years, as in the third age group, of subjects older than 90 years ($r = 0.34$ vs. $r = 0.18$). The correlations of casual PP with PWV, casual SBP with PWV, and DBP with PWV were also higher in the youngest age group, although not statistically significantly so.

Correlation between peripheral blood pressure measurements and pulse-wave velocity according to Katz Index score

For examination of the correlation between peripheral BP measurements and PWV according to the Katz Index score, baseline Katz Index scores were divided in quintiles: 2.5–3.5, 4–4.5, 5, 5.5 and 6. Table 6 summarizes the correlation between peripheral BP measurements and PWV according to the Katz Index score quintile. Regardless of the peripheral BP measurement used, the highest correlation was found in the highest Katz Index group (which signifies total ability of a subject to perform ADL). For the correlations of self-measured BP with PWV and casual DBP with PWV, there was a trend toward a higher r value with a higher Katz Index score. Moreover, for the correlation of self-measured DBP with PWV, there was a significantly higher r value with a higher Katz Index, with r values rising from 0.06 for the lowest Katz Index score to 0.20 and 0.13 for the two highest Katz Index scores, respectively ($P = 0.04$).

Correlation between peripheral blood pressure measurements and pulse-wave velocity according to antihypertensive treatment

Nearly 80% of the study subjects had antihypertensive treatment. The ages of the groups treated and not treated for hypertension did not differ. However, casual SBP was significantly higher in the treated than in the untreated

Table 2. Carotid-femoral pulse wave velocity corresponding to 10 mmHg increments in casual and self measured SBP, casual and self measured DBP and casual PP

		< 110 mm Hg		110-120 mmHg		120-130 mmHg		130-140 mmHg		140-150 mmHg		150-160 mmHg		≥ 160 mmHg									
		N = 77 (6.9%)		N = 149 (13.3%)		N = 178 (15.9%)		N = 233 (20.8%)		N = 207 (18.5%)		N = 124 (11.1%)		N = 150 (13.4%)									
Casual SBP		N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	P**						
c-f PWV (m/s)	71	11.2	3.5	140	12.8	4.6	168	12.8	3.9	224	14.6	5.2	199	15.1	5.3	120	15.4	4.6	142	16.7	5.6	< 0.0001	
		N = 40 (3.5%)		N = 110 (9.8%)		N = 223 (19.8%)		N = 269 (23.9%)		N = 232 (20.6%)		N = 144 (12.8%)		N = 109 (9.7%)									
Self-measured SBP		N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	P**
c-f PWV (m/s)	36	11.6	4.4	105	12.5	4.7	214	13.4	4.6	253	14.3	4.7	221	14.9	5.4	135	15.3	4.8	105	16.7	5.6	< 0.0001	
		< 60 mm Hg		60-70 mmHg		70-80 mmHg		≥ 80 mmHg															
		N = 136 (12.2%)		N = 373 (33.4%)		N = 337 (30.2%)		N = 270 (24.2%)															
Casual DBP		N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	P**
c-f PWV (m/s)	129	13.4	5.0		353	13.7	4.6		323	14.6	5.3		257	15.2	5.3	0.0004							
		N = 64 (5.7%)		N = 354 (31.4%)		N = 450 (39.9%)		N = 259 (23.0%)															
Self-measured DBP		N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	P**
c-f PWV (m/s)	62	13.1	4.7		338	13.8	5.0		431	14.6	5.1		238	14.9	5.3	0.0137							
		< 40 mmHg		40-50 mmHg		50-60 mmHg		60-70 mmHg		70-80 mmHg		≥80 mm Hg											
		N = 38 (3.4%)		N = 138 (12.3%)		N = 228 (20.4%)		N = 280 (25.0%)		N = 227 (20.3%)		N = 207 (18.5%)											
Casual PP		N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	N	Mean	SD*	P**
c-f PWV (m/s)	33	12.5	4.2	129	11.8	4.1	219	13.2	4.8	265	14.4	4.8	219	15.3	5.1	199	16.1	5.4	< 0.0001				

*Standard deviation

**Kruskal-Wallis test

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; c-f PWV, carotid-femoral pulse wave velocity

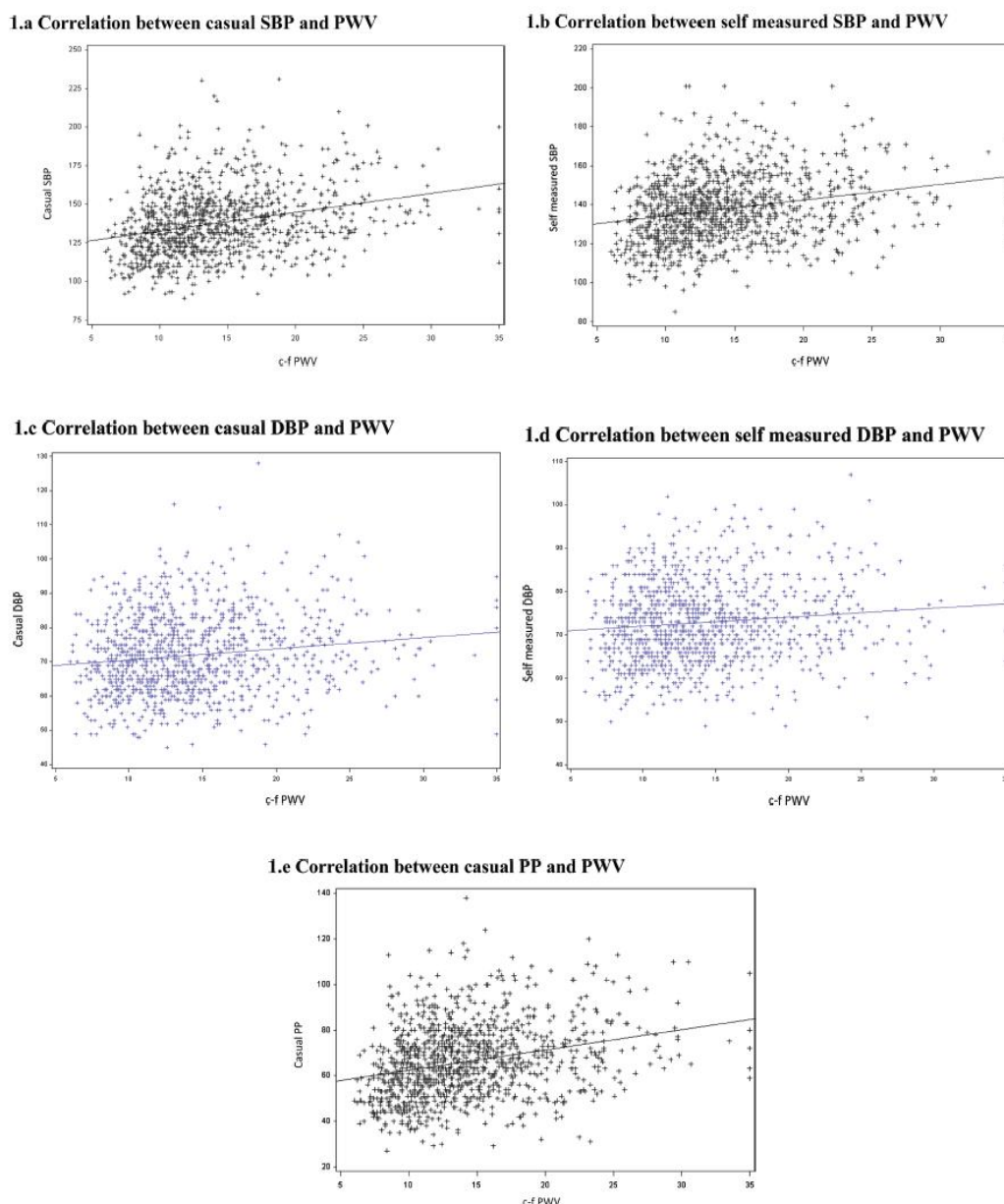


Figure 1. Correlations of peripheral blood pressure (BP) and pulse wave velocity (PWV). (a) Correlation between casual systolic blood pressure (SBP) and PWV: Pearson's $r = 0.30$, $P < 0.0001$. Casual SBP = $120.3 + 1.23$ c-f PWV. (b) Correlation between self-measured SBP and PWV: Pearson's $r = 0.24$, $P < 0.0001$. Self-measured SBP = $126.2 + 0.05$ c-f PWV. (c) Correlation between casual diastolic blood pressure (DBP) and PWV: Pearson's $r = 0.14$, $P < 0.0001$. Casual DBP = $67.4 + 0.32$ c-f PWV. (d) Correlation between self measured DBP and PWV: Pearson's $r = 0.11$, $P < 0.0001$. Self measured DBP = $70.0 + 0.21$ c-f PWV. (e) Correlation between casual pulse pressure (PP) and PWV. Pearson's $r = 0.28$, $P < 0.0001$. Casual PP = $53.2 + 0.90$ c-f PWV.

group (138.3 ± 21.8 mm Hg vs. 134.7 ± 18.1 mm Hg, respectively; $P = 0.04$), and this was also true for casual PP (66.7 ± 16.5 mm Hg vs. 62.5 ± 14.5 mm Hg, $P = 0.0009$). Self-measured DBP was significantly lower in the treated than in the untreated group (74.9 ± 8.5 mm Hg vs. 72.5 ± 9.2 mm Hg, respectively; $P = 0.0005$), which was not case

for casual DBP ($P = 0.2$). The PWV value was also significantly higher in the treated than in the untreated group (14.5 ± 5.1 m/s vs. 13.6 ± 4.9 m/s, respectively; $P = 0.02$). Antihypertensive treatment did not have any effect on the correlations of BP with PWV, which remained weak ($r = 0.08$ to $r = 0.33$).

Table 3. Explanatory factors for casual and self-measured SBP

	Casual SBP				Self-measured SBP			
	Bivariate regression		Multivariate regression		Bivariate regression		Multivariate regression	
	Mean/r*	P**	t test	P	Mean/r*	P**	t test	P
Gender		0.0199		0.0004		0.0024		< 0.0001
Men	134.9		3.6		134.8		4.1	
Women	138.4		-		138.5		-	
Cardiovascular disease		0.0222		0.0320		< 0.0001		< 0.0001
0	139.1		2.6		139.5		4.3	
1	137.8		1.8		138.6		3.2	
2 or more	134.8		-		133.5		-	
ADL Katz Index score		0.41				0.0285		0.0104
Between 2.5 and 3.5	134.9				134.8		-	
4 or 4.5	138.3				138.2		2.2	
5	136.9				137.2		1.4	
5.5	137.8				136.7		1.0	
6	138.7				139.8		3.3	
HR					-0.05	0.0703	3.3	0.0011
Carotid–femoral PWV	0.32	<0.0001	10.4	< 0.0001	0.25	< 0.0001	8.9	< 0.0001

*Pearson's correlation coefficient

**The value of *P* was assessed by analysis of variance if there was equality of variance and by the Kruskal–Wallis test for nonequivalent values. The value of *P* represents the difference between *r* and *t*-test values in each prespecified subgroup.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure

Table 4. Explanatory factors for casual and self-measured DBP

	Casual DBP				Self-measured DBP			
	Bivariate regression		Multivariate regression		Bivariate regression		Multivariate regression	
	Mean/r*	P**	t test	P	Mean/r*	P**	t test	P
Age	0.1	0.0007	3.0	0.0026	0.1	0.0001	2.8	0.0053
BMI	0.07	0.02			0.04	0.23		
Charlson Index score		0.06		0.0084		0.0001		0.0041
≤5	72.8		3.1		74.0		3.2	< 0.0001
6	71.8		1.6		73.3		2.5	
≥7	70.9		-		71.3		-	
Cardiovascular disease		0.19				< 0.0001		0.01
0	72.7				74		2.4	
1	71.4				73.4		2.7	
2 or more	71.6				70.8		-	
HTA treatment		0.44				0.0005		0.006
No	72.5				74.9		2.8	
Yes	71.9				72.5			
Heart rate	0.22	< 0.0001	6.8	< 0.0001	0.22	< 0.0001	6.7	< 0.0001
Carotid–femoral PWV	0.15	< 0.0001	4.3	< 0.0001	0.12	0.0001	3.6	0.003

*Pearson's correlation coefficient

**The value of *P* was assessed by analysis of variance if there was equality of variance and by the Kruskal–Wallis test for nonequivalent values. The value of *P* represents the difference between *r* and *t*-test values in each prespecified subgroup.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure

Table 5. Explanatory factors for casual PP

	Casual PP			
	Bivariate regression		Multivariate regression	
	Mean/r*	P**	t test	P
Gender		0.0015		< 0.0001
Men	63.0		4.3	
Women	66.7		-	
Age	0.15	< 0.0001	4.6	< 0.0001
Cardiovascular disease		0.0155		0.0018
0	66.7		3.5	
1	66.7		2.5	
2 or more	63.5		-	
Antihypertensive treatment		0.0009		0.0033
No	62.5		2.9	
Yes	66.7		-	
Heart rate	-0.21	< 0.0001	8.9	< 0.0001
Carotid– femoral PWV	0.31	< 0.0001	11.0	< 0.0001

*Pearson's correlation coefficient

**The value of *P* was assessed by analysis of variance if there was equality of variance and by the Kruskal-Wallis test for nonequivalent values. The value of *P* represents the difference between *r* and *t*-test values in each prespecified subgroup.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure

Correlation between peripheral blood pressure measurements and pulse-wave velocity according to cardiovascular disease

For investigation of the effect of CVD on the correlation of peripheral BP with PWV, CVD was divided into the three groups: no CVD, one CVD, and two or more CVDs. In table 3, Systolic BP was significantly lower with an increasing number of CVDs, both for casual (139.1 mmHg, 137.8 mmHg and 134.8 mmHg respectively, $P = 0.02$) and self-measured SBP (139.5 mmHg, 138.6 mmHg and 133.5 mmHg respectively, $P < 0.0001$). In table 4 for DBP, the only significant decrease with an increasing number of CVDs was for self-measured DBP (72.7 mmHg, 71.4 mmHg and 71.6 mmHg, $P < 0.0001$). However, PWV values did not differ significantly among the three CVD groups ($P = 0.8$). Table 6 summarizes the correlation between peripheral BP measurements (Casual SBP and DBP, self measured SBP and DBP and casual PP) and PWV in the three CVD groups. Regardless of the peripheral BP measurement used, the correlations were weak ($r = 0.10$ to $r = 0.31$), with no differences observed among the three CVD groups.

Correlation between peripheral blood pressure measurements and pulse-wave velocity according to heart rate

The study subjects' mean HR was 71.6 ± 11.6 bpm. To analyze its effect on the correlation of peripheral BP with PWV, HR was divided into two groups, one with an HR below and the other with an HR above the mean value. There was a significant increase in self-measured and casual DBP ($P < 0.0001$ for both) in the higher HR group, but no

significant difference for SBP. Irrespective of the peripheral BP measurement used, the correlations were higher in the lower HR group, although this was without significance and remained weak ($r = 0.09$ to $r = 0.31$).

DISCUSSION

This subanalysis of the PARTAGE study represents to our knowledge the largest study of the correlation between BP and arterial stiffness in subjects older than 80 years of age and living in nursing homes. It showed that the correlations between peripheral BP and PWV in this study population were significant but remained weak, with a higher correlation of SBP with PWV than of DBP with PWV, with $r = 0.24$ for self-measured SBP, $r = 0.30$ for casual SBP, $r = 0.11$ for self-measured DBP, $r = 0.14$ for casual DBP, and $r = 0.26$ for casual PP. When analyzing the correlation between the different groups of explanatory factors for peripheral BP, we observed a trend toward a weaker correlation in the oldest age group ($P = 0.06$ for self-measured SBP) and in the lowest ADL group ($P = 0.08$, $P = 0.09$, and $P = 0.04$ for self-measured SBP, casual DBP, and self-measured DBP, respectively). By contrast, gender, HR, and number of CVDs did not have any influence on the relationship between BP and PWV. When all correlations (r ranging from 0.06 to 0.35) are taken into account, our results suggest that the correlations of SBP with PWV and of DBP with PWV were not influenced by age, CVD, antihypertensive treatment, heart rate and Katz index in the study.

From a pathophysiological point of view, there is a dual relationship between BP and PWV. First, the increase in mean BP increases arterial stiffness, hence leading to higher values of PWV.^{18,23} Second, increased arterial stiffness is

Table 6. Correlation between peripheral blood pressure and pulse-wave velocity according to prespecified subgroups

	Self-measured SBP		Casual SBP		Self-measured DBP		Casual DBP		Casual PP	
	r*	P**	r*	P**	r*	P**	r*	P**	r*	P**
Gender		0.60		0.28		0.41		0.87		0.11
Men	0.22		0.25		0.16		0.15		0.21	
Women	0.26		0.32		0.10		0.14		0.32	
Age groups, years		0.06		0.66		0.19		0.24		0.76
80–85	0.34		0.31		0.20		0.12		0.31	
86–90	0.21		0.31		0.13		0.21		0.26	
Over 90	0.18		0.25		0.06		0.10		0.26	
ADL Katz index groups		0.08		0.21		0.04		0.09		0.35
2.5–3.5	0.10		0.21		0.06		0.06		0.22	
4–4.5	0.27		0.32		0.11		0.14		0.29	
5	0.26		0.25		0.14		0.04		0.28	
5.5	0.22		0.30		0.20		0.21		0.24	
6	0.31		0.35		0.13		0.20		0.34	
Cardiovascular disease		0.65		0.97		0.78		0.40		0.47
0	0.26		0.29		0.10		0.10		0.31	
1	0.20		0.31		0.12		0.15		0.30	
2 or more	0.26		0.29		0.15		0.20		0.23	
Antihypertensive treatment		0.69		0.52		0.48		0.70		0.44
No	0.26		0.33		0.08		0.12		0.32	
Yes	0.23		0.29		0.13		0.15		0.27	
Heart rate ≥ 71		0.57		0.69		0.55		0.36		0.33
No	0.26		0.31		0.09		0.10		0.33	
Yes	0.23		0.29		0.12		0.16		0.28	

*Pearson's correlation coefficient.

**The value of *P* was assessed by analysis of variance if there was equality of variance and with the Kruskal–Wallis test for nonequivalent values. The *P* value represents the difference between *r* values in each prespecified subgroup.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; PWV, pulse-wave velocity.

responsible for an increase in both systolic and pulse pressure.^{18,23} Clinical and epidemiological studies have confirmed this pathophysiological concept, and the correlation between PWV and SBP in young and middle-aged populations is well-established. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration¹ established a linear correlation of SBP and PWV with increasing categories of age, with up to a 1.5-fold higher correlation in older subjects than in younger subjects (< 30 years of age vs. > 70 years of age).

In a study involving nearly 1,000 young subjects (mean age, 48 and 53 years old for untreated and treated populations, respectively, with “treated” defined as treated for hypertension, dyslipidemia, or diabetes), Amar et al.²² observed a high correlation between PWV and SBP ($r = 0.53$ and $r = 0.47$ for treated and untreated subjects, respectively, $P < 0.01$), and between PWV and DBP ($r = 0.23$ and $r = 0.36$ for treated and untreated subjects, respectively, $P < 0.01$). Such correlation, with a correlation coefficient of 0.6, was also found in a high-CVD-risk population of 397 diabetic patients (mean age, 58 to 62 years, according to prespecified subgroup).²⁴

However, in the very elderly, as in the present study population, such evidence is rare. In 2,488 older adults (mean age, 74 years) chosen from the general population and enrolled in the Health ABC study, Sutton-Tyrell et al.²⁵ demonstrated a significant independent, albeit weak, correlation of PWV with SBP ($r = 0.20$, $P < 0.001$). In another study, involving 356 subjects aged 70 to 96 years, Mackey et al.²⁶ reported similar findings. However, O’Sullivan et al.²⁷ did not find any correlation between BP and PWV in 43 subjects (22 normotensive and 21 hypertensive), all of whom were over 80 years of age (mean age, 84 years), resulting in no difference in PWV between normotensive and hypertensive patients in their study.

Furthermore, there is a paucity of data on the correlation between PWV and BP in very elderly subjects in prespecified subgroups. Even if age is strongly correlated with PWV,^{25,26} we could not find any data on a casual correlation of BP with PWV in different age subgroups. Besides this, CVD (when assessed) did not show any effect on this correlation.^{25,26} The present study, conducted in a large population of very elderly institutionalized patients, confirms that

the correlation between BP and PWV is low and does not depend on comorbidities.

Several changes in the elderly could explain the weakening of the correlation between BP and PWV. Indeed, as a result of several age-related diseases, BP may decrease in the most frail or polymorbid subjects over 80 years of age despite the presence of arterial alterations and advanced arterial stiffness.¹⁹ Interestingly, the results of the present analysis clearly show that subjects with an increased number of CVDs had lower levels of SBP and PP. This weak correlation highlights a dissociation that may partly explain the lack of a clear correlation in the literature between peripheral BP and mortality in this elderly population.^{16,17} It also questions the intrinsic value of peripheral BP in this particular population. On the other hand, PWV could be considered a valuable complementary measurement to peripheral BP and, in light of the findings in the present study, would appear to be one of the more useful measurements of cardiovascular function in this very elderly population.

The strengths of our study, given the size of the population, were that the BP and PWV measurements were centralized in each center, thus limiting variability in BP measurement. For measurement according to "the rule of three," all values were recorded automatically, thus avoiding a reporting bias. Moreover, all measurements were recorded at the same time of day for all patients.

As for potential limitations of this study, all of the patients in the study were institutionalized and the data therefore cannot be extrapolated to the general population over 80 years of age. Moreover, because all of the subjects were older than 80 years of age, the results presented could not be compared with those for a younger control group.

CONCLUSIONS

The present study is the largest cohort study to investigate the relationship between peripheral BP and PWV in a very elderly population. We found that the correlation between these two measurements, although significant, was far weaker than in younger and middle-aged populations, and remained weak with a trend toward an even weaker association in the study groups of higher age and lower autonomy as measured by ADL, regardless of the predefined subgroup (comorbidities, age, gender). This finding suggests that in very old, frail individuals, peripheral BP is mainly influenced by noncardiovascular factors whereas in younger, more robust individuals, BP is mainly regulated by arteriolar and arterial structure and mechanical properties. Therefore, PWV, which is a more direct measurement of arterial stiffness, may be more appropriate for providing information about arterial status and therefore CVD risk. However, PWV remains associated with BP and therefore can also be influenced by extracardiac factors, although to a lesser degree than BP. Results of the longitudinal PARTAGE study should provide additional in-depth information about the respective prognostic value of each of these measurement methods. According to the results of the present study, PWV could be proposed as a complementary or even an alternative method to peripheral BP in assessing CVD risk in this very elderly population.

ACKNOWLEDGMENTS

The primary financial support of this study was provided by the National Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) of the French Ministry of Health, registered by the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé–French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) under study number 2006-A00042-49.

The study is registered on the ClinicalTrials.gov website under the identifier: NCT00901355. Additional financial support was provided by the French Society of Hypertension, the "Fondation pour la Recherche Médicale," and Boehringer Ingelheim France Laboratories. The study was also supported by a grant from the French National Institute of Health (INSERM) and the PPF (Plan Pluri-Formation) of the French Ministry of Research. The study was conducted with the logistic support of the Center of Clinical Investigations (CIC) and the Center of Clinical Epidemiology (CEC) of the University Hospital of Nancy. We thank the PARTAGE study investigators: Davide Agnoletti, Séverine Buatois, Sara Capelli, Delphine Dubail, Sylvie Gautier, Francis Guillemin, Olivier Hanon, Anna Kearney-Schwartz, Carlos Labat, Francesca Marino, Patrick Manckoundia, Yves Rolland, Paolo Salvi, Olivier Toulza, Francesca Vaienti, Filippo Valbusa, Mauro Zamboni. We also thank the Association of Physicians of the Lorraine Area (AMCELR), especially Jacques Creusot of the Institut d'Information Scientifique et Technique–Centre National de Recherche Scientifique (INIST-CNRS), for their major contribution to the success of the PARTAGE study. The authors wish to thank all the directors, physicians and especially the staff of the 72 nursing homes from which the patients in the study were selected for contributing to the conduct of this study. We also thank Pierre Pothier for language review and stimulating discussions.

REFERENCES

1. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values." *Eur Heart J* 2010;31:2338–2350.
2. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H, Sato K, Kimura G. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:667–673.
3. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, Spurgeon HP, Ferrucci L, Lakatta EG. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1377–1383.
4. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
5. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–15.
6. Sutton-Tyrrell K, Najjar S, Boudreau R, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick E, Havlik R, Lakatta E, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A for the Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111:3384–3390.

7. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
8. Kikuya M, Ohkubo T, Sato M, Mashimoto T, Hirose T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Asayama K, Hoshi H, Totsumi K, Satoh H, Staessen JA, Imai Y. Prognostic significance of home arterial stiffness index derived from self-measurement of blood pressure: the Ohasama Study. *Am J Hypertens* 2012;25:67–73.
9. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnicki A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–2050.
10. Protogerou AD, Safar ME, Papaioannou TG, Zhang Y, Agnoletti D, Papadogiannis D, Blacher J. The combined effect of aortic stiffness and pressure wave reflections on mortality in the very old with cardiovascular disease: the PROTEGER study. *Hypertens Res* 2011;34:803–808.
11. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
13. Flack J, Neaton J, Grimm R, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:2437–2445.
14. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009;54:1328–1336.
15. Molander L, Lovheim H, Norman T, Nordstrom P, Gustafson Y. Lower systolic BP is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1853–1859.
16. Boshuizen H, Izaks G, Van Buuren S, Ligthart G. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316:1780–1784.
17. Askari M, Kiely DK, Lipsitz LA. Is pulse pressure a predictor of cardiovascular complications in a frail elderly nursing home population? *Aging Clin Exp Res* 2004; 16:206–211.
18. Benetos A, Salvi P, Lacolley P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the 'hypertension era'? *J Hypertens* 2011;29:646–652.
19. Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, Miljkovic D, Guillemin F, Zamboni M, Labat C, Perret-Guillaume C. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. *J Hypertens* 2010;28:41–50.
20. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Actualisation 2005. *J Mal Vasc* 2006;31:16–33.
21. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
22. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L and Ferrière J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001;19:381–387.
23. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:2864–2869.
24. Cruickshank K, Riste L, Anderson S, Wright J, Dunn G, Gosling R. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
25. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick E, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P, for the Health ABC Investigators. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the Study of Health, Aging, and Body Composition. *Hypertension* 2001;38:429–433.
26. Mackey R, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius P, Sakkinen P, Lyles M, Spurgeon H, Lakatta E, Kuller L. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the cardiovascular health study. *Am J Hypertens* 2002;15:16–23.
27. O'Sullivan C, Duggan J, Lyons S, Thornton J, Lee M, O'Brien E. Hypertensive Target-Organ Damage in the Very Elderly. *Hypertension* 2003;42:130–135.
28. Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:30–33.
29. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen® device. *J Hypertens* 2004;22:1–9.

IV.5 Conclusion

Cette analyse de l'étude PARTAGE est à notre connaissance la plus large étude évaluant la corrélation entre la PA clinique et la VOP dans une population de sujets très âgés.

La corrélation entre la PA et la VOP dans cette étude est significative mais faible. En effet les coefficients de corrélation sont de 0,24 pour la corrélation PAS clinique-VOP, 0,26 pour la corrélation PP-VOP et 0,30 pour la corrélation PA automesure-VOP.

Les facteurs explicatifs de la PA retrouvés sont le sexe, l'âge, l'indice de KATZ, le nombre de pathologies CV, la fréquence cardiaque ainsi que la présence d'un traitement antihypertenseur.

L'analyse de l'impact de ces facteurs sur la corrélation PA-VOP a montré que :

- La corrélation PA-VOP est systématiquement plus élevée chez les femmes que chez les hommes mais sans atteindre une différence significative ($r=0,26$ vs. $0,22$ pour la PA automesure, $r=0,32$ vs. $0,21$ pour la PP clinique et $r=0,32$ vs. $0,25$ pour la PAS clinique).
- Le niveau de corrélation est inversement proportionnel à l'âge : en effet les corrélations les plus fortes sont retrouvées chez les sujets les plus jeunes. Pour la corrélation PA automesure-VOP, le coefficient de corrélation est doublé chez les sujets entre 80 et 85 ans comparés aux sujets de plus de 90 ans ($r=0,34$ vs. $0,18$, $p=0,06$). L'amplitude des valeurs est cependant réduite dans la corrélation PP clinique-VOP ($r=0,31$ vs. $0,26$, $p=0,8$) et PAS clinique-VOP ($r=0,31$ vs. $0,25$, $p=0,7$).
- Le traitement antihypertenseur n'a pas d'impact sur la corrélation, cependant on retrouve une plus forte corrélation chez les sujets non traités et ce quelle que soit la corrélation étudiée.
- Les valeurs de l'indice KATZ, de la fréquence cardiaque ou le nombre de pathologies CV l'influencent pas la corrélation entre la PA et la VOP.

Concernant la PAD clinique et par automesure, on retrouve globalement les mêmes facteurs explicatifs que pour la PAS. La corrélation avec le VOP est significative mais faible (plus faible qu'avec la corrélation PAS-VOP). L'analyse de la corrélation PAD-VOP selon les sous-groupes de facteurs explicatifs montre qu'il n'y a pas de différence dans les sous-groupes (excepté pour la relation PAD automesure-VOP en fonction de l'indice de KATZ), et que ces corrélations sont également plus faibles que celles retrouvées pour la corrélation PAS-VOP.

V Discussion générale

Le but de notre travail était de déterminer quelle était le niveau de corrélation entre la PA périphérique et la VOP dans une population de sujets très âgés (plus de 80 ans) institutionnalisées. L'analyse a été réalisée chez 1141 sujets pour lesquels on avait les valeurs de PA périphérique (clinique et automesure) et de VOP à l'inclusion.

L'intérêt majeur de notre travail réside dans le fait que c'est la seule étude à notre connaissance évaluant la corrélation PA-VOP dans une population de sujets très âgés, utilisant des méthodes de mesures standardisées. De plus, le nombre de sujets inclus apporte de la robustesse aux résultats.

Synthèse des résultats

Dans le but de mettre en perspective nos résultats, les caractéristiques de notre cohorte ont été comparées aux cohortes publiées dans la littérature pour évaluer la transposabilité (voire tableau ci-dessous).

	PARTAGE	Sutton-Tyrel	Mattace-Raso	Hanon	Meaume	Poortvliet	Beckett	McEnery
n	1130	2488	2835	308	141	271	3845	825
Age, moyen	87,8	73,7	71,7	78	87,1	90	83	74
Homme, %	23,3	47,7	39,2	36	27	27,3	40	-
Hypertension, %	71,9	50,7	NR	76	NR	55,7	90	-
TT AHT, %	80	NR	20,9	50	NR	46,7	64	-
Diabète, %	16	14,6	7,1	-	NR	18,3	7	-
Tabagisme, %	21,6	55,9	15,5	-	6	11,9	7	16
Pathologie CV, %	56,4	25,8	-	25	-	77,6	12	-
IMC, moyen	25,7	27,4	26,6	24	22	-	25	27,7
AVC, %	15	-	-	4	21	-	7	-
Arythmie, %	28,1	-	-	10	10	-	-	-
IC, %	18,4	-	-	4	-	-	3	-

TT AHT : Traitement antihypertenseur, IC : Insuffisance Cardiaque, AVC : Accident vasculaire cérébral
IMC : Indice de Masse corporel

Les sujets de notre cohorte, même s'ils sont institutionnalisés, sont assez proches des populations étudiées dans la littérature. L'IMC est comparable à celui des sujets des autres études. Le pourcentage d'hommes est comme attendu moins important dans les cohortes les plus âgées. Plus de 70% des sujets étaient hypertendus, faisant partie des pourcentages les plus importants retrouvés dans la littérature. Les sujets de notre cohorte étaient beaucoup plus souvent traités par des antihypertenseurs que les sujets des autres études.

Cinq études nous permettent de comparer les valeurs de PA et VOP (tableau ci-dessous).

	PARTAGE	Sutton-Tyrel	Mattace-Raso	Hanon	Meaume	Mc Eniery
PAS, moyenne	137,6	136,4	143	143	137,4	141
PAD, moyenne	72	71,9	75	80	74,2	74
PP, moyenne	65,9	64,5	67	-	63,2	57
FC, moyenne	-	65	73	-	76	70
VOP, moyenne	14,3	9	13,3	11,5	14,1	11,5

Comme pour les caractéristiques de la population, les valeurs de PA et de VOP de l'étude PARTAGE sont comparables aux données des études de la littérature.

L'analyse des corrélations a été précédée par la détermination des facteurs explicatifs de la PA : le sexe, les pathologies CV ainsi que la VOP étaient significativement associés à la PA clinique en analyse multivariée. Pour la PA par automesure ces mêmes facteurs étaient retrouvés auxquels s'associaient l'indice de KATZ et la fréquence cardiaque. A noter que pour les pathologies CV, seul le nombre de pathologies impacte la PA : en effet, aucune pathologie CV prise seule n'explique de manière significative la PA.

Nous retrouvons les facteurs explicatifs mentionnés dans la littérature. Cependant nous n'avons pas pu évaluer certains facteurs reconnus dans la littérature et non recueillis dans l'étude : déshydratation, l'état général et l'autonomie (l'indice de KATZ dans notre analyse

est un facteur explicatif de la PA par automesure) ou la calcification. Enfin nous n'avons pas pu confirmer dans nos analyses le diabète et le MMSE comme facteurs explicatifs de la PA.

Au-delà de l'âge qui est un facteur puissant de la PA, la PA est aussi largement influencée par les pathologies CV. L'analyse multivariée montre que quelle que soit la mesure périphérique utilisée, les pathologies CV sont un facteur explicatif majeur de la PA (les pathologies CV menant à une « pseudo » normalisation de la PA). D'autres facteurs (non cardiovasculaires), ayant un impact significatif sur la PA ont été retrouvés dans notre étude comme par exemple l'indice de KATZ. Le traitement hypertenseur est aussi un facteur explicatif important de la PA dans notre analyse. Enfin, cette analyse nous montre que le facteur explicatif le plus puissant de la PA est la VOP, information qui confirme les données de la littérature sur la forte relation entre PA et VOP.

La corrélation entre la PA et la VOP dans notre étude est significative mais faible. En effet les coefficients de corrélation sont de 0,24 pour la corrélation PAS clinique-VOP, 0,26 pour la corrélation PP-VOP et 0,30 pour la corrélation PA automesure-VOP.

Chez le sujet âgé, les données sont parcellaires et difficilement conclusives. Cependant nos résultats sont cohérents avec ce que l'on trouve dans la littérature. Les valeurs de référence publiées par la Société Européenne de Cardiologie (The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, EHJ 2010) ont montré que le coefficient de corrélation chez les plus de 70 ans était très largement inférieur à celui observé dans la population plus jeune ($R^2=0,07$). De plus, les résultats décrits dans la Health ABC study (Sutton-Tyrell et al, Hypertension 2001) chez 2488 sujets âgés en moyenne de 74 ans, mettaient en exergue une corrélation significative mais faible ($r=0,20$, $p<0,0001$). Les mêmes résultats sont retrouvés dans une autre étude chez 356 sujets âgés de 70 à 96 ans (Mackey et al, Am J Hypertens 2002), avec une valeur de r de 0,26. A noter qu'une étude montre même aucune corrélation

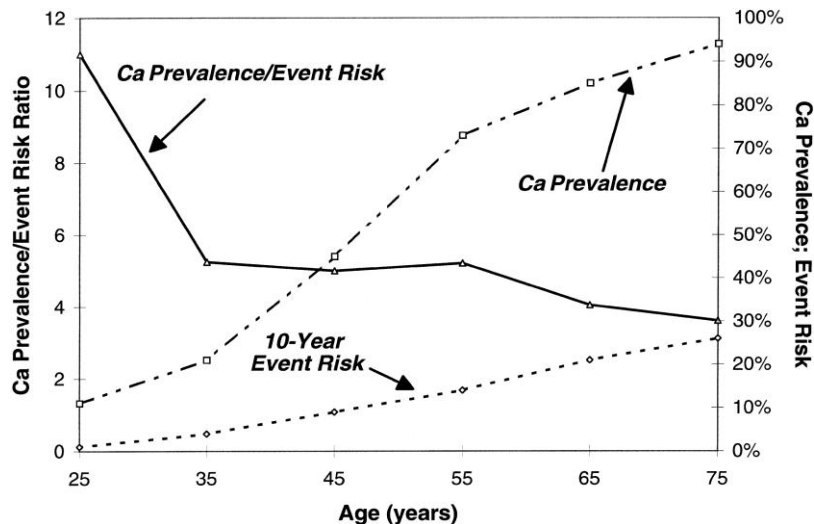
significative (O'Sullivan et al, Hypertension 2003) entre la VOP et la PA (qu'elle soit clinique ou ambulatoire) dans une population de 43 sujets âgés de plus de 80 ans.

Il est intéressant de préciser que la corrélation la plus forte était obtenue avec la méthode d'automesure : la multiplicité des mesures effectuées, diminuant la variabilité, donnerait une valeur de la PA plus précise que la PA ou la PP cliniques.

Les hypothèses qui sous-tendent cette faible relation comparée à la population plus jeune sont majoritairement liées aux caractéristiques propres de la population très âgée tant sur le plan hémodynamique/vasculaire que clinique:

- Une des hypothèse de l'impact de vieillissement artérielle est que la perte d'élasticité des tissus serait à un tel stade avancée que l'effet de la pression artérielle sur les grosses artères en deviendrait faible (Ferrari et al, Am J Geriatr Cardiol 2002). Une autre conséquence directe de ce processus serait, du fait de la rigidité artérielle, une évaluation de la PA clinique beaucoup moins précise que dans la population où l'élasticité artérielle existe. Ceci pourrait supporter la plus forte corrélation que l'on trouve dans notre étude chez les sujets les plus jeunes (corrélation deux fois plus importante chez les 80-85 ans vs. les plus de 90 ans).
- L'autre hypothèse est le rôle majeur de la calcification chez le sujet âgé comparé au sujet jeune. En effet, la revue de la littérature nous enseigne que la calcification artérielle est présente chez environ la moitié des sujets âgés de 40 à 49 ans et plus de 80% chez ceux âgés de 60 à 69 ans (Wexler et al, Circulation 1996, courbe ci-dessous). Etant donné que la calcification est un déterminant connu de la PA et de la VOP (Blacher et al, Hypertension 2001 ; Raggi et al, Hypertension 2007 ; Ragi et al, Kidney Int 2007 ; Odink et al, J Hum Hypertens 2008 ; Sigrist et al, Clin J Am Soc Nephrol 2007), sa forte prévalence dans la population des sujets très âgés pourrait

avoir un impact non négligeable sur la corrélation PA-VOP comparée à la population plus jeune.



Prévalence de la calcification en fonction de l'âge (Wexler et al, Circulation 1996)

- L'augmentation de la PA accroît la rigidité artérielle, menant à une augmentation de la VOP. D'autre part, l'accroissement de la VOP augmente la PA et la PP (Benetos et al. J Hypertens 2001, Safar et al, Circulation 2003). Sur ce point les études cliniques et épidémiologiques ont démontré cette corrélation (corrélation dans la population jeune et d'âge moyen assez bien établie). Cependant chez les sujets très âgés, la VOP augment de manière plus significative que la PA. Cette distorsion dans la linéarité pourrait expliquer en partie la diminution de la puissance de la corrélation dans cette population.

L'impact des facteurs explicatifs de la PA sur la corrélation PA-VOP a été aussi étudié. Le facteur explicatif ayant l'impact le plus important sur la corrélation est l'âge : en effet la corrélation PAS automesure-VOP est 2 fois plus forte chez les 80-85 ans que chez les plus de 90 ans ($r=0,34$ vs $0,18$ respectivement, $p=0,06$). On retrouve la même tendance pour les corrélations PAS clinique-VOP et PP clinique-VOP.

Quelle que soit la méthode périphérique de mesure utilisée, notre analyse montre une corrélation plus importante chez la femme que chez les hommes. Ce résultat n'est pas retrouvé dans la CV Health Study (Mackey et al, Am J Hypertens 2002): la corrélation était de $r=0,30$ pour les hommes vs. $r=0,21$ pour les femmes. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée de notre étude du fait que la différence des coefficients de corrélation n'est pas significative pour la relation PP-VOP et PA clinique-VOP. Elle est également à la limite de la significativité pour la relation PA automesure-VOP. Ces données n'ont pas été analysées dans la CV Health Study.

Les facteurs de risque CV (autre que l'hypertension) sont très présents dans la population de notre étude (plus de la moitié des sujets ont au moins une pathologie CV). Bien que les facteurs CV soient des déterminants puissants de la PA et de la VOP, leur impact sur la corrélation n'a pas été retrouvé, ceci quelle que soit la mesure de PA périphérique considérée. Ces résultats sont en cohérence avec ceux de la littérature (Sutton-Tyrrell et al, Hypertension 2001, Mackey et al, Am J Hypertens 2002). Une des hypothèses pourrait être que chez les sujets âgés, le vieillissement artérielle est le facteur intrinsèque majeur à prendre en compte dans la corrélation alors que les pathologies CV (qui ne sont que des facteurs extrinsèques) n'auraient qu'un rôle négligeable dans la corrélation.

Limites de l'étude

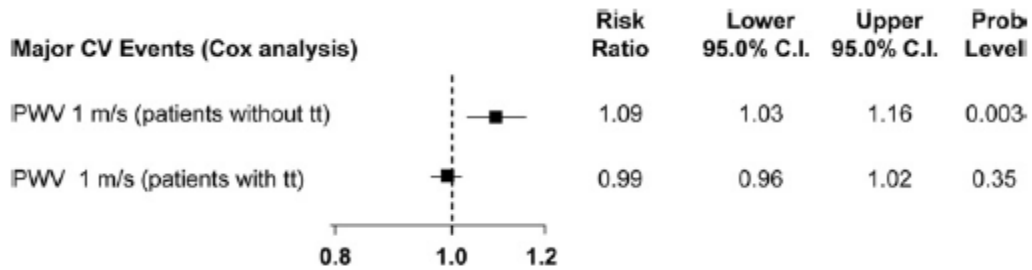
Le fait que les sujets inclus étaient institutionnalisés constitue une limite potentielle de notre étude dans la mesure où ces résultats ne peuvent pas être généralisés à la population générale des sujets du même âge (toutefois la population de notre étude était globalement comparable aux populations de sujets âgés retrouvées dans la littérature). En outre, nous n'avons pas disposé de population "témoin" de moins de 80 ans, qui aurait pu être comparée avec la population de notre étude. Plusieurs facteurs connus pour être des déterminants de la rigidité artérielle n'ont pas été recueillis dans notre étude comme par exemple le niveau de calcification des artères, le taux d'élastine et de collagène. D'autres déterminants, liés à la PA comme la déshydratation, l'activité physique et la consommation de sel n'ont pas été recueillis.

Perspectives

Au vu des données de la littérature et des résultats de ce travail, plusieurs problématiques sont soulevées et qui peuvent servir de base à de futurs travaux de recherche, que ce soit dans le cadre de la cohorte PARTAGE ou en dehors :

- Cohorte PARTAGE :
 - Une des perspectives de cette étude pourra être d'approfondir les facteurs impactant la relation PA-VOP comme par exemple la prise de médicament et plus spécifiquement le type de traitements antihypertenseurs : en effet, la littérature rapporte des différences entre les classes thérapeutiques sur la pression artérielle périphérique et centrale (Williams B et al, Circulation 2006).
 - De même, une analyse complémentaire sur les déterminants de la VOP (y compris les facteurs extra cardiaque) permettrait de comparer ces déterminants à ceux connus dans la littérature, déterminants qui ont été dans la majorité des cas étudiés dans des populations (beaucoup) plus jeunes.

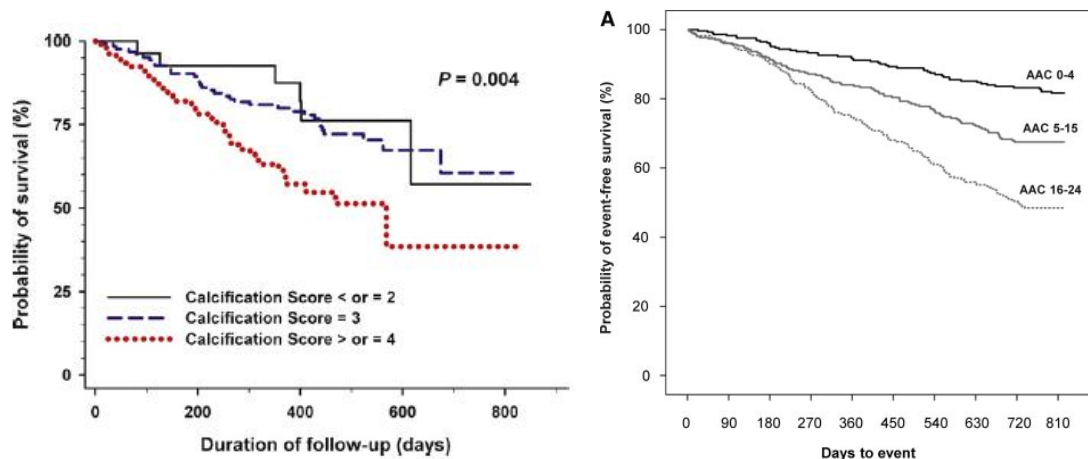
- Les résultats de notre travail montrent que la faible corrélation entre la PA et la VOP n'était pas significativement impactée par certains facteurs (plus spécifiquement l'âge, le sexe et les pathologies CV). Un des futurs travaux pourrait être d'évaluer l'impact de combinaisons de facteurs sur la relation PA-VOP et possiblement de définir des groupes de sujets pour lesquels la corrélation serait plus forte (les femmes, pas de pathologies CV, les plus jeunes, sans traitement antihypertenseur ?) et pour lesquels la corrélation serait très faible. Pourrait alors être établi un « score » de corrélation qui permettrait de proposer pour les populations à très faible corrélation une mesure quasi systématique de la VOP pour une meilleure évaluation du statut artériel et du risque CV.
- Les résultats de l'étude à long terme (Benetos et al, J Am Coll Cardiol 2102), confirment notre hypothèse de départ qui était que la PA (PAS, PAD et PP) est un mauvais marqueur du risque CV dans cette population. Pour ce qui concerne la VOP, sa valeur prédictive est confirmée mais uniquement chez les sujets non traités par un antihypertenseur (chaque augmentation de 1 m/s augmente de 9% le risque d'événements CV majeurs, voire ci dessous). D'autres analyses pourront être réalisées pour évaluer en détail l'apport de chaque facteur dans les résultats trouvés (sexe, pathologies CV...). Une sous analyse chez les sujets traités serait notamment d'un grand intérêt pour évaluer si l'absence de valeur prédictive de la VOP sur les événements CV majeurs est indépendante de la classe thérapeutique ou si l'on retrouve les données de la littérature montrant des effets différents selon la classe d'antihypertenseur.



VOP : Risque relatif d'événement CV majeurs (Benetos et al, J Am Coll Cardiol 2102)

- Autres perspectives :

- Il est nécessaire de mieux comprendre l'impact des marqueurs de la rigidité (non recueilli dans l'étude PARTAGE) sur la PA, la VOP, et donc sur la corrélation PA-VOP. Un des marqueurs majeurs est la calcification artérielle. Les données de la littérature montrent que dans cette population de sujets très âgés, la calcification est un déterminants de la VOP mais aussi un marqueur puissant de la mortalité tout cause. L'étude PROTEGER (Zhang et al, Atherosclerosis 2010) a montré , dans une cohorte de 331 sujets âgés en moyenne de 87 ans, que la présence de calcifications cardiaques et vasculaires était indépendamment associée à la mortalité toutes causes (HR=1,47, p<0,05, courbes ci-dessous). Ces résultats sont confirmés par l'étude CORD (Verbeke et al, Clin J Am Soc Nephrol 2011). Le plus haut tertile de calcification multiplie par 8 le risque d'événements majeurs (cardiovasculaires et décès toutes causes, figures ci-après). De plus, il a été retrouvé une forte interaction entre la VOP et la calcification.



Relation entre le niveau de calcification et les événements majeurs dans les études PROTEGER (à gauche) et CORD (à droite)

- De plus l'étude d'autres critères comme l'insuffisance rénale, l'apport sodique ainsi que la déshydratation, sont nécessaires pour évaluer leurs impacts respectifs sur la corrélation PA-VOP.
- En terme d'études interventionnelles, il serait intéressant d'évaluer si le contrôle tensionnel périphérique et central, c'est-à-dire la baisse de la PA et de la VOP, influence sur la corrélation et si il permet de « restaurer » la niveau de corrélation que l'on retrouve dans la population plus jeune ainsi que la valeur prédictive de la VOP. Si tel était le cas, des études de stratégies thérapeutiques ayant pour objectifs la diminution de la VOP pourraient être menées.

Une meilleure évaluation du risque CV dans cette population de sujets très âgés est un enjeu majeur de santé publique puisque selon les prévisions de l'INSEE, à l'horizon 2060, la population des plus de 70 ans va doubler, et celle des plus de 90 ans va quintupler.

A la lecture du récent rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale (Juin 2010), les maladies CV représentaient près de 2 millions de décès dans la communauté Européenne, près des deux tiers étant représenté par les AVC et les IDM. Depuis 30 ans, la mortalité a diminué dans la plupart des pays, y compris en France. Cette baisse s'explique en partie par les traitements médicamenteux et chirurgicaux, mais aussi par un meilleur contrôle des

facteurs de risque. Le dernier rapport de l'INVS (Aouba et al, BEH 2011) rappelle que les maladies CV sont la deuxième cause de mortalité (27,5% des décès), juste derrière le cancer (29,6% des décès).

L'impact financier pour notre système est considérable : les maladies CV représentent le premier poste de dépenses au sein de la consommation de biens et services médicaux (CSBM) hors prévention, à savoir 12,6% des dépenses (soit 13 milliards d'Euros). L'évolution des dépenses continue à être soutenue (+5,2% entre 2007 et 2011) et continuera à évoluer avec le vieillissement de la population. Même si les médicaments représentent 32% des coûts directs, le plus gros poste de dépense reste l'hospitalisation avec 50% des coûts directs. De plus, la perte de productivité due à la mortalité et/ou morbidité CV représente plus de 30% des coûts indirects.

En conclusion, nos résultats confirment l'hypothèse de départ : La corrélation entre la PA et la VOP est significative mais faible ($r=0,30$). Elle démontre l'impact majeur de l'âge avancé sur la PA et la corrélation PA-VOP. En effet, l'âge est un déterminant puissant de la PA et quand on regarde la corrélation PA-VOP, l'âge est le facteur impactant le plus fortement cette corrélation. Ces résultats ne sont pas retrouvés avec les pathologies CV (qui sont pourtant des déterminants importants de la PA) et d'autres critères connus comme le diabète ou l'IMC.

Au regard de la forte dépendance de la PA aux facteurs de risques retrouvés dans notre étude (pathologie CV, âge, sexe, HTA) ainsi que de sa forte variabilité, la PA ne serait pas un facteur pertinent de la rigidité artérielle dans cette population.

De plus, au vu des données de la littérature, la PA n'aurait qu'une valeur pronostique faible (voire nulle) PA sur les événements majeurs (cardiovasculaires et décès toutes causes).

Nos résultats et ceux de l'étude longitudinale PARTAGE confirment la nécessité de trouver un critère plus pertinent et discriminant que la PA clinique pour l'évaluation du risque CV chez les sujets très âgés, l'objectif étant d'optimiser la prévention CV primaire et secondaire.

Ceci pourrait conduire à une mise à jour des recommandations nationales et internationales prenant en compte la spécificité de la population très âgée : En effet aujourd'hui l'évaluation du risque CV prend en compte l'âge (l'âge > 55 ans chez l'homme et >65 ans chez la femme est un facteur de risque) mais sans tenir compte de la problématique des sujets âgés. De plus, la plupart des scores de risque CV ont été calculée à partir d'études où la population des sujets très âgés était très peu représentée, limitant ainsi leur généralisation dans la pratique. Tenant compte du fait que les recommandations consacrent des chapitres spécifiques aux facteurs de risques (PA, diabète, lipides, facteurs sociaux...), il pourrait y avoir un chapitre dédié à l'évaluation du risque chez les sujets très âgés où une évaluation systématique du risque par la mesure de la rigidité artérielle pourrait être proposée.

Au-delà de ces points, si d'autres études prospectives confirmaient que la PA clinique n'est pas un marqueur pertinent de la morbi-mortalité CV, le sujet très âgé ne devrait plus être considéré comme une particularité avec une prise en charge différente à la marge de celle des sujets jeunes (qui est très liée au contrôle de la PA clinique) mais comme une entité propre, avec ses propres déterminants, outils d'évaluation du risque CV et prise en charge thérapeutique et non thérapeutique (comme l'est par exemple le sujet diabétique ou l'insuffisant rénal), menant à des recommandations dédiées.

VI Annexes

Annexe 1 : Indice de Charlson

TABEAU III. — *Indice de Charlson [14].*

Comorbidités	Pondération
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	
Maladie vasculaire périphérique	
Accident vasculaire cérébral (sauf hémiplégie)	
Démence	
Maladie pulmonaire chronique	
Connectivite	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	
Diabètes (sans complications)	
Maladie hépatique légère	
Hémiplégie	2
Maladie rénale modérée ou sévère	
Diabètes avec atteinte d'organe cible	
Tumeur	
Leucémie	
Lymphome, Myélome multiple	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3
Tumeur métastasée	6
SIDA	

Le score global est égal à la somme des pondérations. Par exemple : une maladie pulmonaire chronique (1) et un lymphome (2) équivaut à un score global de 3.

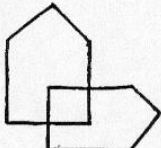
Une pondération en fonction de l'âge a été secondairement ajoutée à cet indice [36] : 1 pour la classe 50-59 ans, 2 pour la classe 60-69 ans, 3 pour la classe 70-79 ans, 4 pour la classe 80-89 ans et 5 pour la classe 90-99 ans.

ÉVALUATION DE L'AUTONOMIE PAR L'ADL INDEX DE KATZ

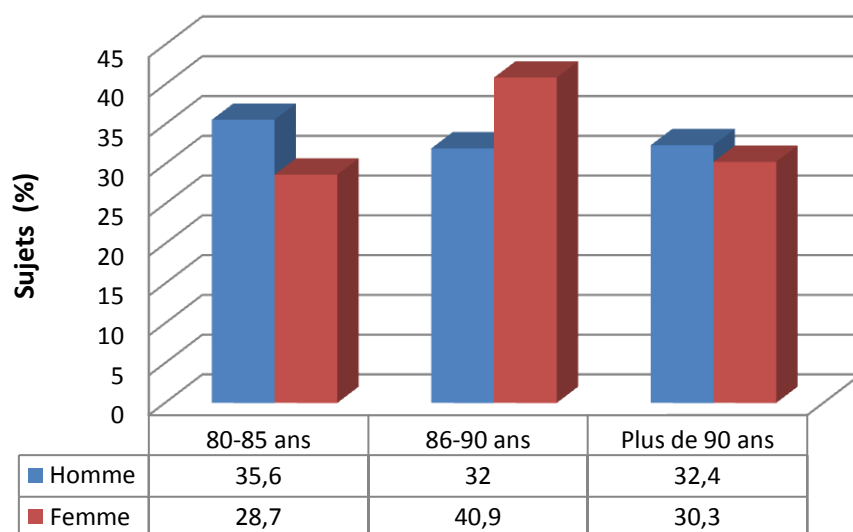
Échelle des activités de base de la vie quotidienne ou ADL- Index de Katz	
	évaluation Date Score :
Hygiène corporelle	
- Autonomie	1
- Aide partielle	1/2
- Dépendance	0
Habillage	
- Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, même les chaussures	1
- Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais besoin d'aide pour se chausser	1/2
- Dépendance	0
Aller aux toilettes	
- Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
- Doit être accompagné, ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	1/2
- Ne peut aller aux toilettes seul	0
Locomotion	
- Autonomie	1
- Besoin d'aide	1/2
- Grabataire	0
Continence	
- Continent	1
- Incontinence occasionnelle	1/2
- Incontinent	0
Repas	
- Mange seul	1
- Aide nécessaire pour couper la viande et peler les fruits	1/2
- Dépendant	0
TOTAL	/ 5

Réf. : Katz S et al. Studies of illness in the aged : the index of ADL : A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185 : 914-919.

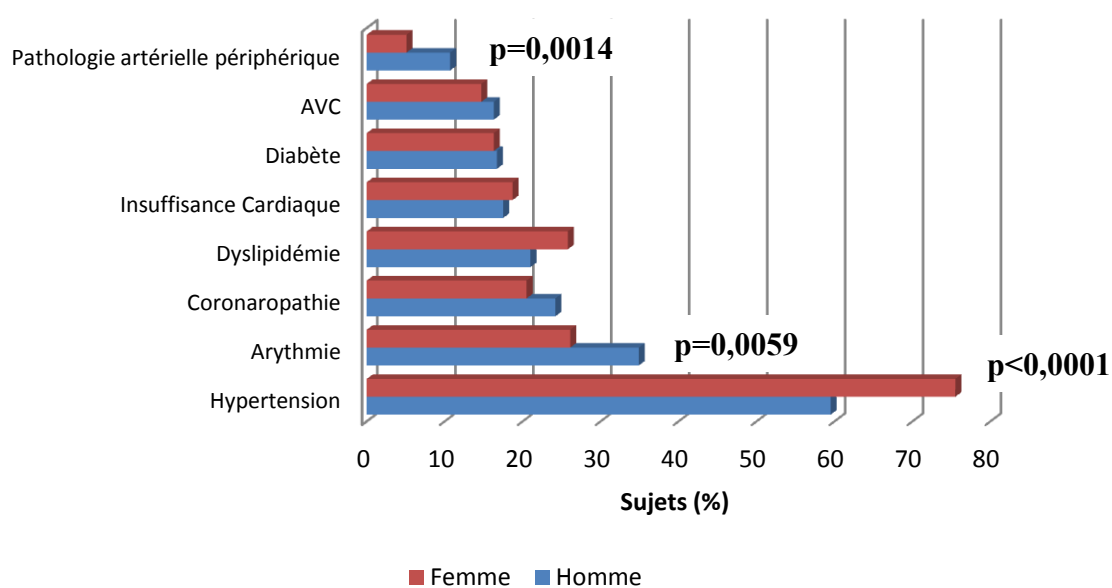
Annexe 3 : Score MMSE

Mini Mental State Examination (MMSE)		
Orientation		/ 10
Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.		
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.		
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____		
Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :		
1. En quelle année sommes-nous ?		☐
2. En quelle saison ?		☐
3. En quel mois ?		☐
4. Quel jour du mois ?		☐
5. Quel jour de la semaine ?		☐
Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.		
6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*		☐
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?		☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**		☐
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?		☐
10. A quel étage sommes-nous ?		☐
Apprentissage		/ 3
Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.		
11. Cigare		Citron
12. Fleur	ou	Clé
13. Porte		Ballon
		Fauteuil
		Tulipe
		Canard
Répéter les 3 mots.		
Attention et calcul		/ 5
Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*		
14.		93
15.		86
16.		79
17.		72
18.		65
Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :		
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**		
Rappel-		/ 3
Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?		
11. Cigare		Citron
12. Fleur	ou	Clé
13. Porte		Ballon
		Fauteuil
		Tulipe
		Canard
Langage		/ 8
Montrer un crayon.	22. Quel est le nom de cet objet ?*	☐
Montrer votre montre.	23. Quel est le nom de cet objet ?**	☐
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***		☐
Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :		
25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,		☐
26. Pliez-la en deux,		☐
27. Et jetez-la par terre. »****		☐
Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :		
28. « Faites ce qui est écrit ».		☐
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :		
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****		☐
Praxies constructives		/ 1
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »		
		

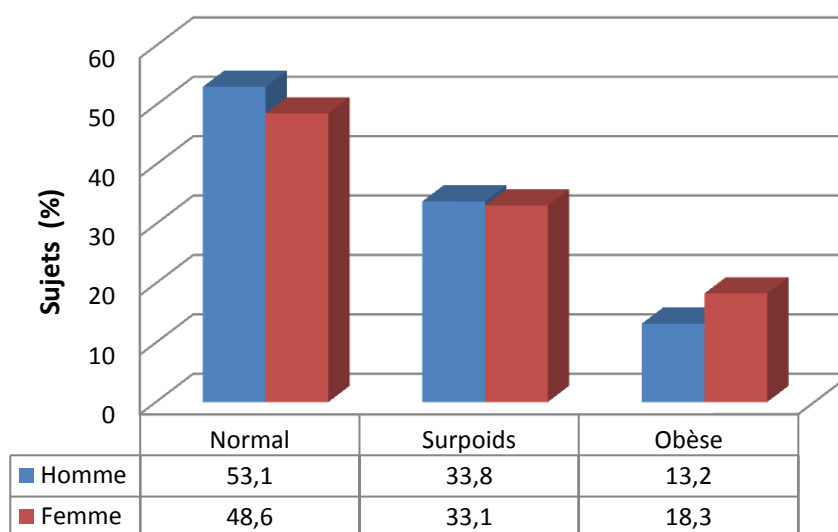
Annexe 4 : Répartition des sous-groupes d'âge chez les hommes et les femmes



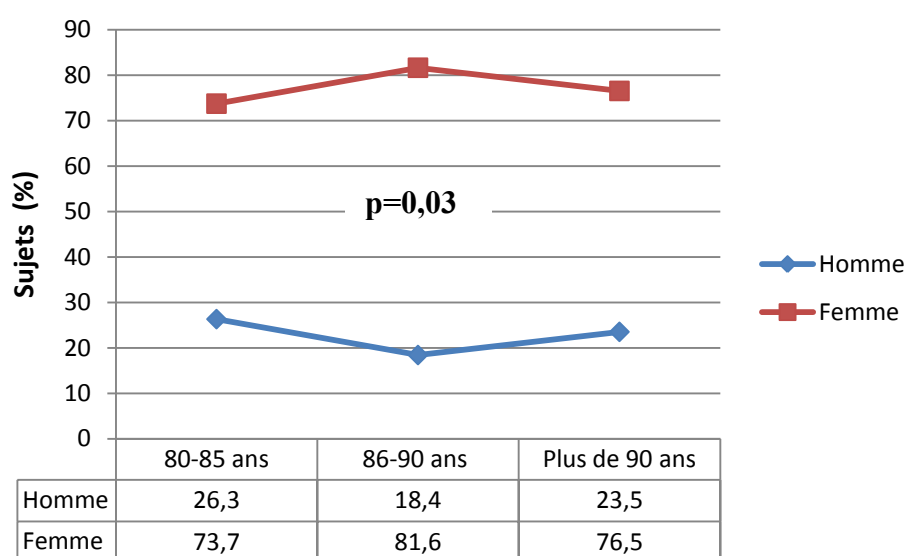
Annexe 5 : Pathologies cardiovasculaires et métaboliques chez les hommes et les femmes



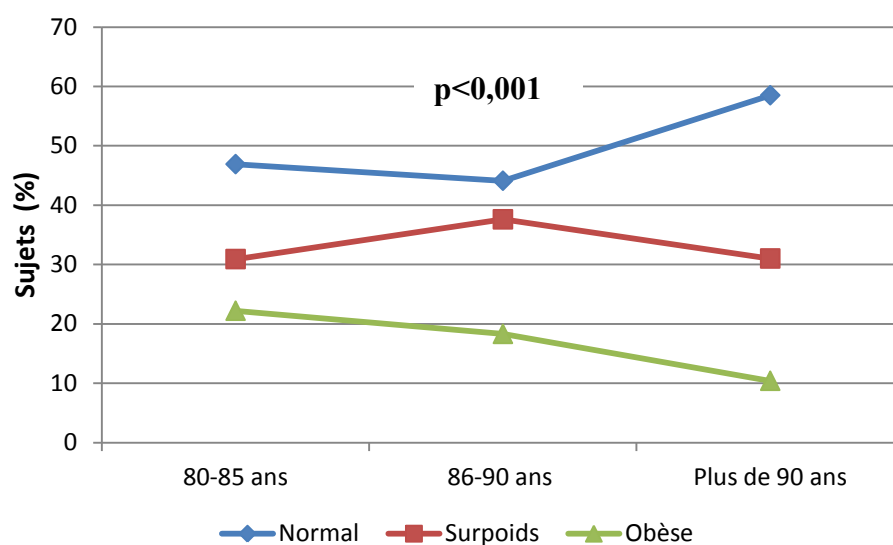
Annexe 6 : Indice de masse corporelle chez les hommes et les femmes



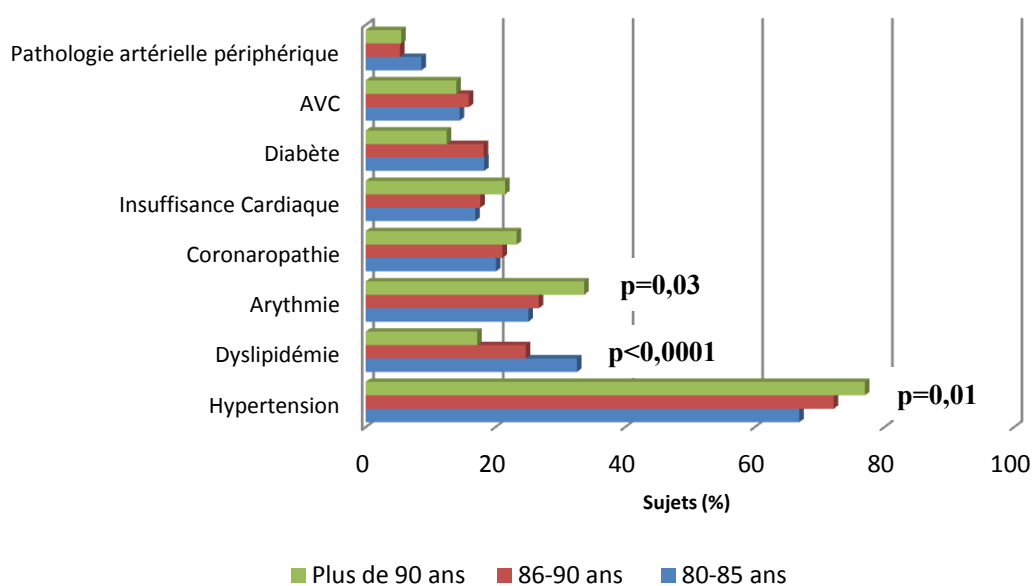
Annexe 7 : Proportion d'hommes et de femmes dans les sous-groupes d'âge



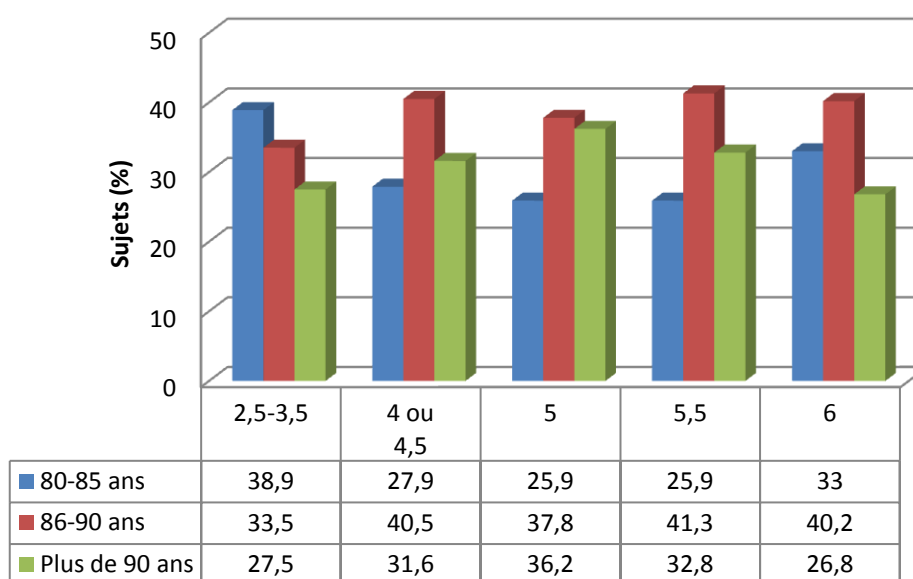
Annexe 8 : Indice de masse corporelle dans les sous-groupes d'âge



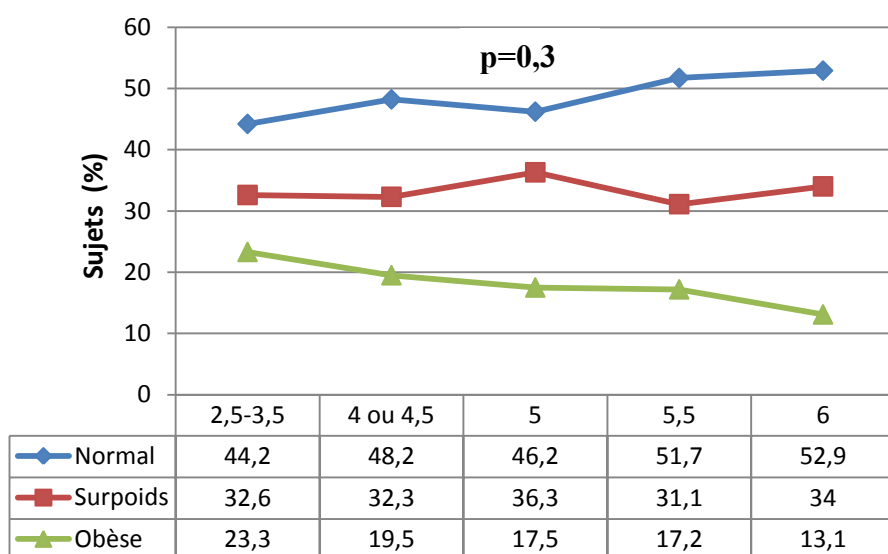
Annexe 9 : Pathologies cardiovasculaires et métaboliques dans les sous-groupes d'âge



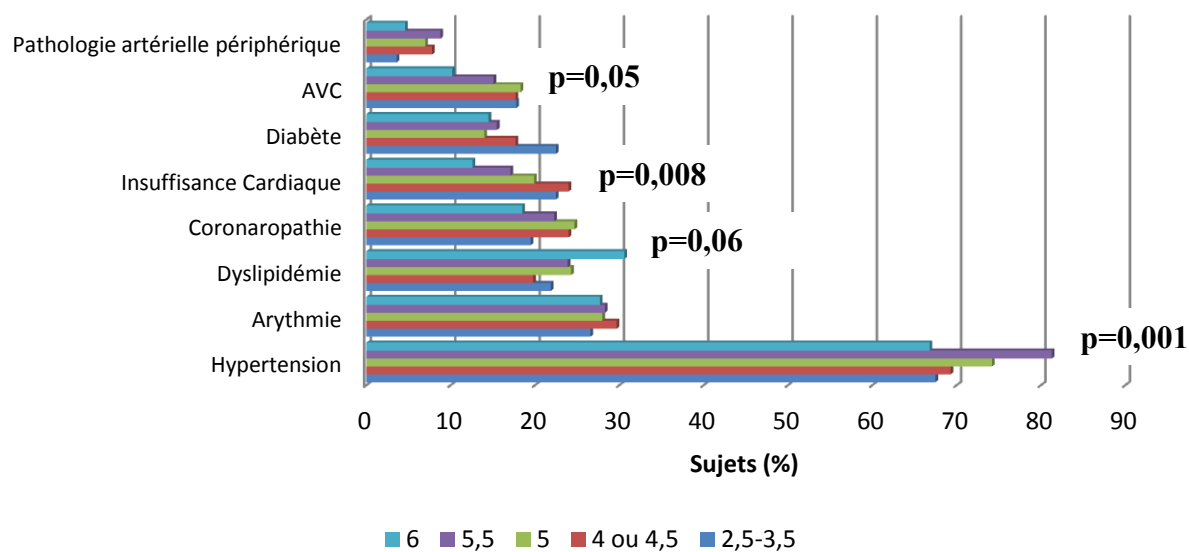
Annexe 10 : Proportion des classes d'âge dans les sous-groupes KATZ



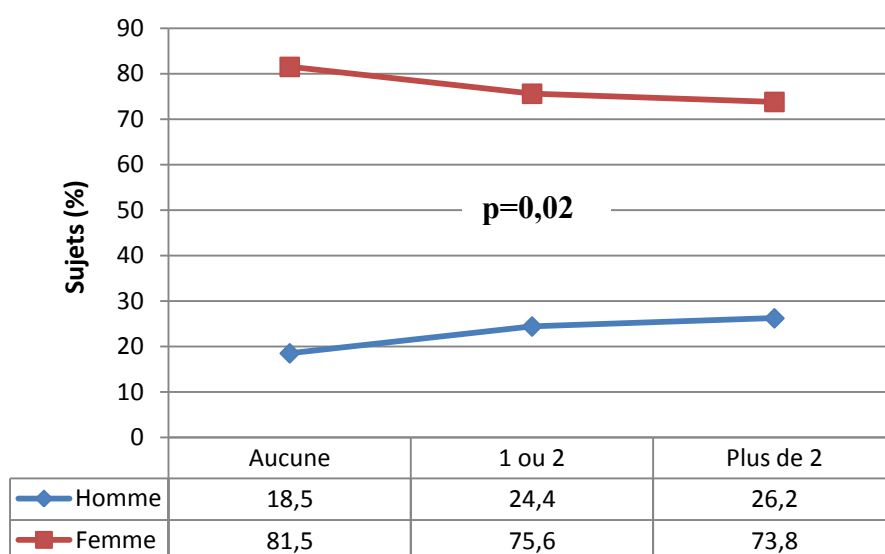
Annexe 11 : Indice de masse corporelle dans les sous-groupes KATZ



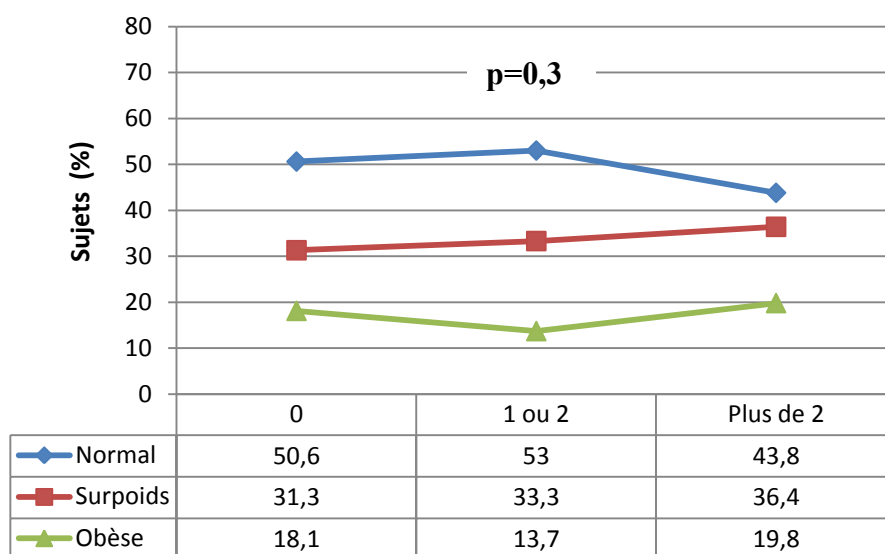
Annexe 12 : Pathologies cardiovasculaires et métaboliques dans les sous-groupes KATZ



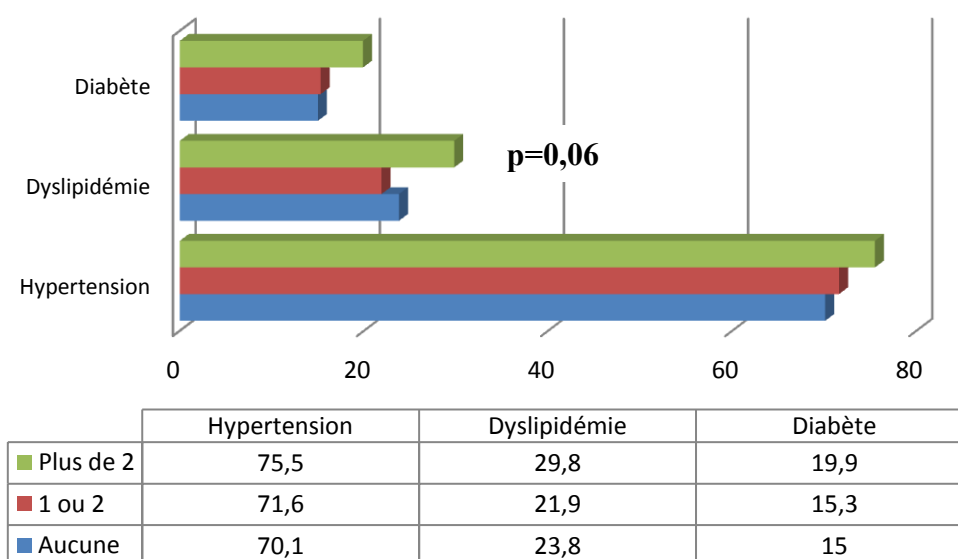
Annexe 13 : Proportion d'hommes et de femmes dans les sous-groupes de pathologies CV



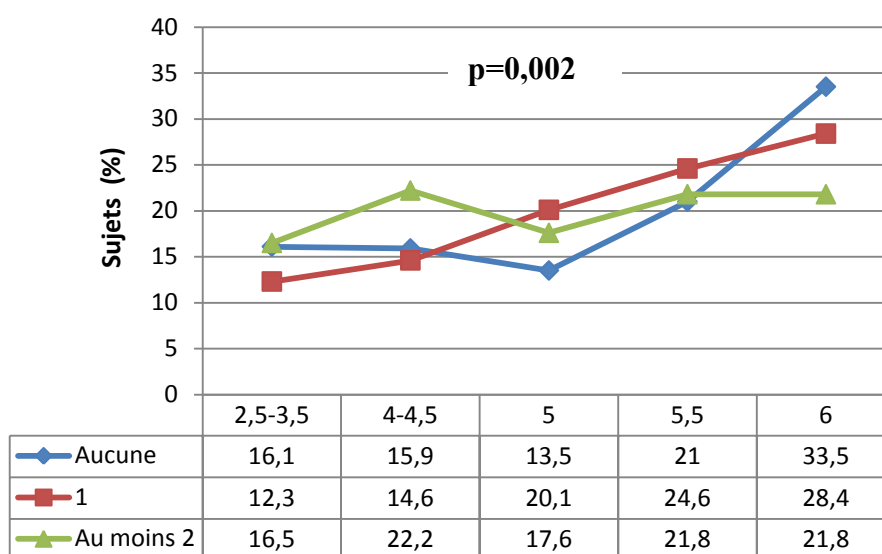
Annexe 14 : Indice de masse corporelle dans les sous-groupes de pathologies CV



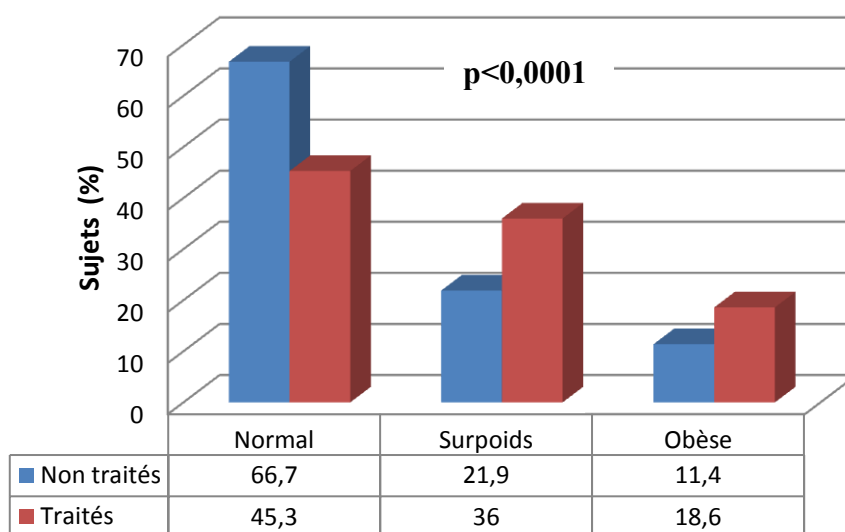
Annexe 15 : Hypertension et pathologies métaboliques dans les sous-groupes de pathologies CV



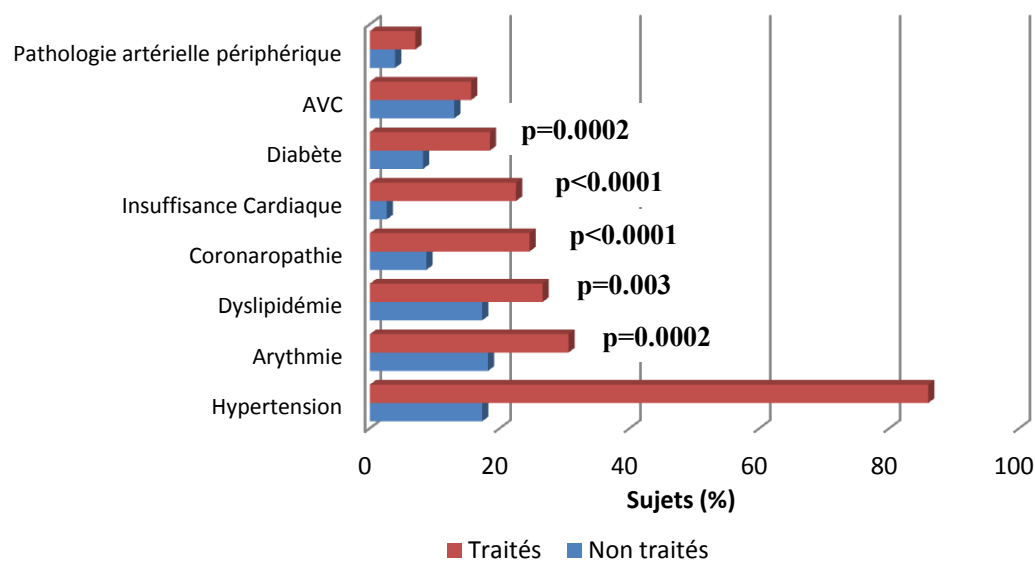
Annexe 16 : Nombre de pathologies CV en fonction de l'indice KATZ



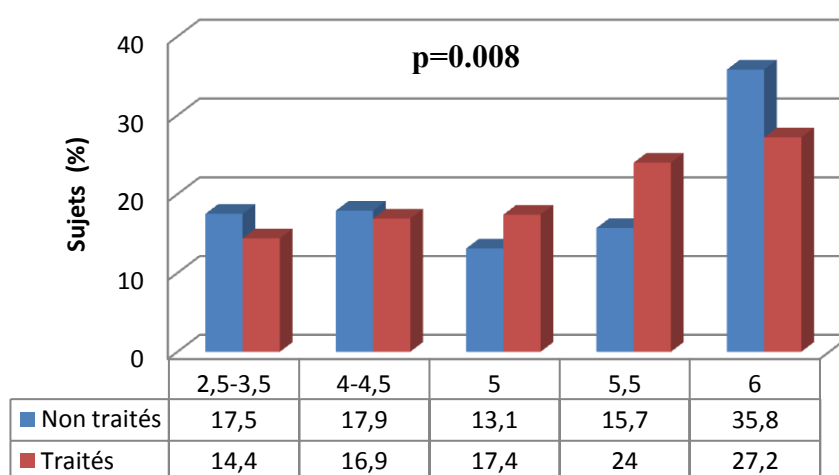
Annexe 17 : Indice de masse corporelle en fonction du statut du traitement antihypertenseur



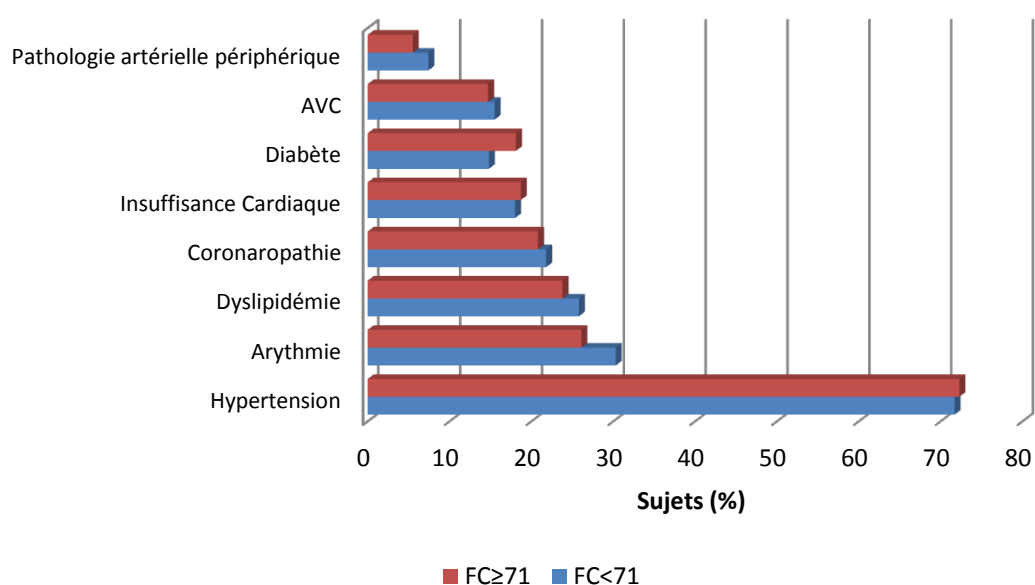
Annexe 18 : Pathologies CV en fonction du statut du traitement antihypertenseur



Annexe 19 : Indice KATZ en fonction du statut du traitement antihypertenseur



Annexe 20 : Facteurs de risque CV en fonction de la fréquence cardiaque



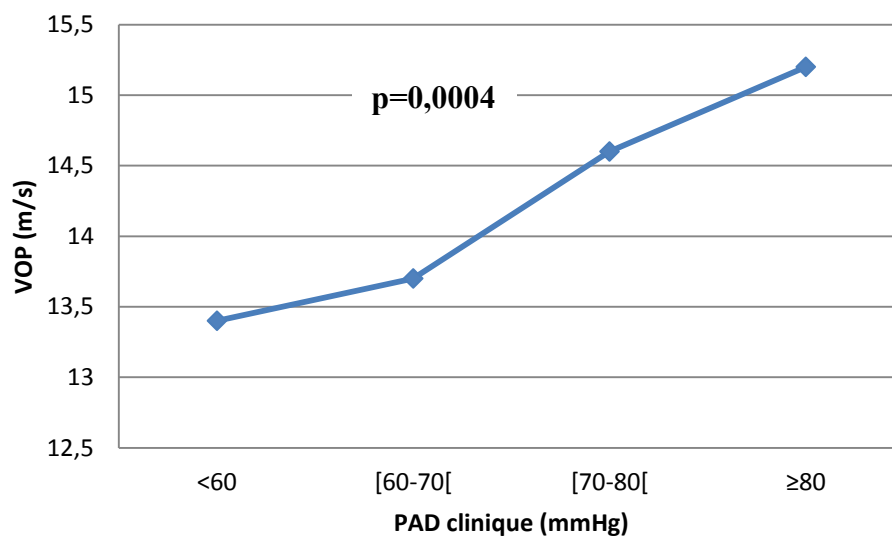
Annexe 21 : Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAD clinique

	Moyenne/r	p
Age	-0,1	0,0007
IMC	0,05	0,02
Indice Charlson		0,06
≤5	72,8	
6	71,8	
≥7	70,9	
FC	0,23	<0,0001
VOP	0,32	<0,0001

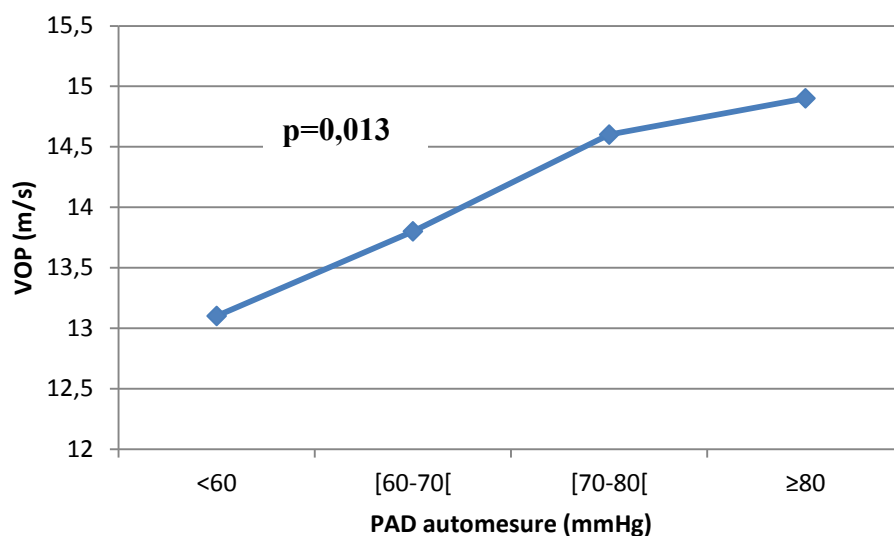
Annexe 22 : Analyse univariée des facteurs explicatifs de la PAD par automesure

	Moyenne/r	p
Age	-0,12	0,0001
Indice Charlson		0,0001
≤5	74	
6	73,3	
≥7	71,3	
Pathologies CV		<0,0001
0	74	
1	73,4	
2 ou plus	70,8	
Traitement HTA		0,0005
Non	74,9	
Oui	72,5	
FC	0,22	<0,0001
VOP	0,12	0,0001

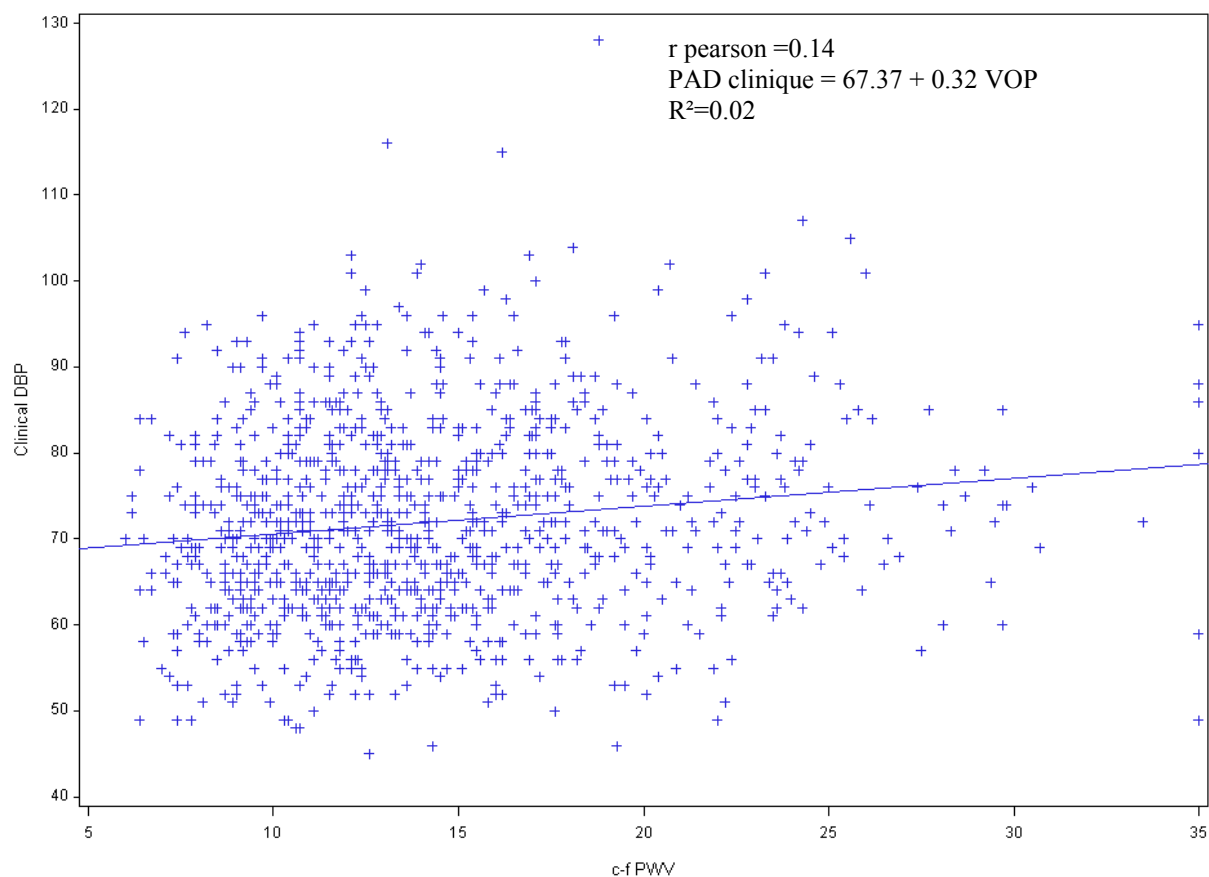
Annexe 23 : Evolution de la VOP en fonction de la PAD clinique



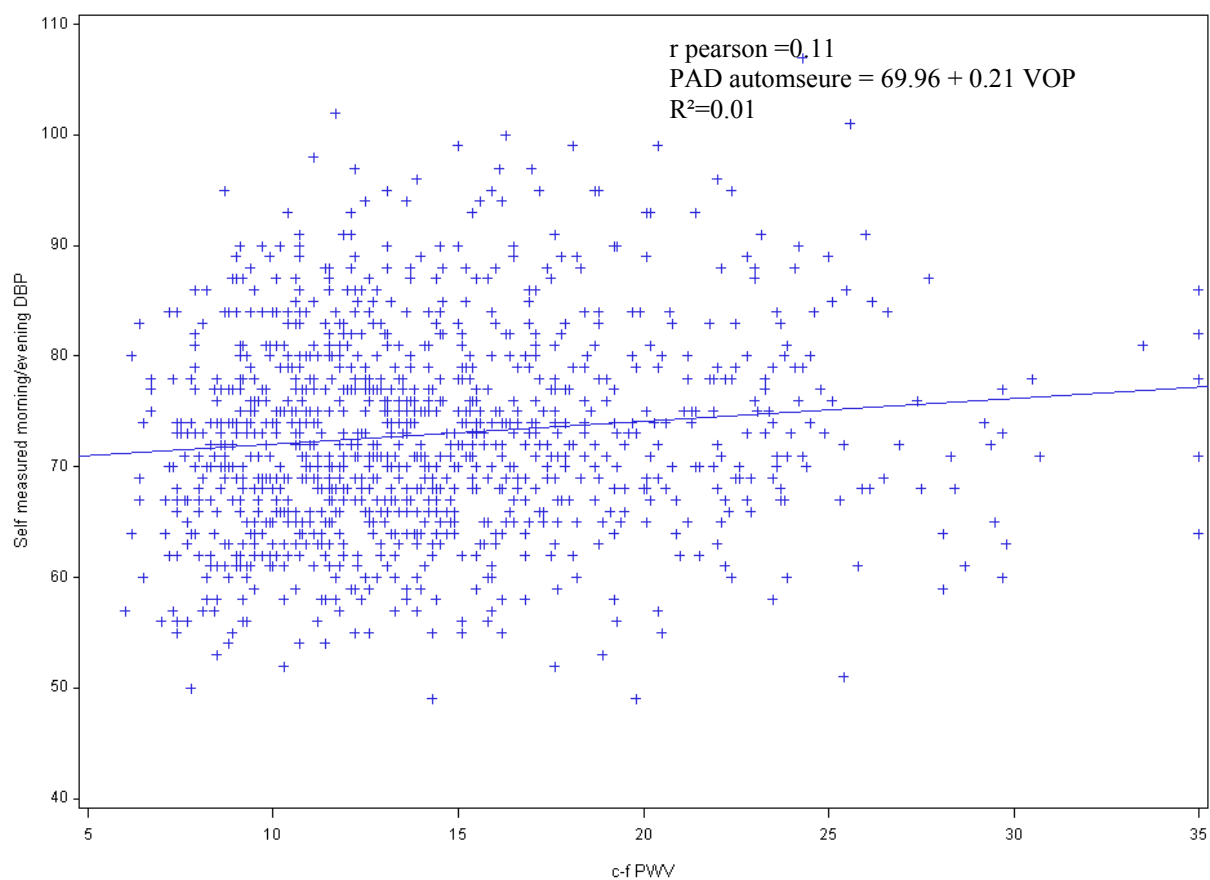
Annexe 24 : Evolution de la VOP en fonction de la PAD par automesure



Annexe 25 : Corrélation entre la PAD clinique et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude



Annexe 26 : Corrélation entre la PAD par automesure et la VOP dans l'ensemble de la population de l'étude



VIII Bibliographie

- Abassade P.** L'onde de pouls : forme, propagation, variations et applications cliniques. *Réalités cardiologiques*. <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/10/124.pdf>
- ACCF/AHA.** Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103
- Albaladejo P,** Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, Benetos A. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension*. 2001;38:949-95
- Amar J,** Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L and Ferrière J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*. 2001;19:381-387
- Aouba A,** Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France et évolutions depuis 2000. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 7 juin 2011 / n°22
- Anderson KM,** Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62
- Askari M,** Kiely DK, Lipsitz LA. Is pulse pressure a predictor of cardiovascular complications in a frail elderly nursing home population? *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:206-11
- Atkinson J.** Age-related medial elastocalcinosis in arteries: Mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol*. 2008;105:1643-1651
- Avolio AP,** Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, Roman MJ, Safar ME, Segers P, Smulyan H. Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension: Experts' Opinion and Review of the Data. *Hypertension*. 2009;54:375-383
- Benetos A,** Salvi P, Lacolley P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the 'hypertension era'? *Journal of Hypertension*. 2011;29:646-52

Benetos B, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean C, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar ME, Guize L. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207

Benetos A, Buatois S, Salvi P, Marino F, Toulza O, Dubail D, Manckoundia P, Valbusa F, Rolland Y, Hanon O, Gautier S, Miljkovic D, Guillemin F, Zamboni M, Labat C and Perret-Guillaume C. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2010;28(1):41-50

Benetos A, Watfa G, Hanon O, Salvi P, MD, Fantin F, Toulza O, Manckoundia P, Agnoletti D, Labat C and Gautier S On Behalf Of The PARTAGE Study Investigators. Pulse Wave Velocity is Associated With 1-Year Cognitive Decline in the Elderly Older than 80 years: the PARTAGE Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):239-43

Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, Toulza O, Agnoletti D, Zamboni M, Dubail D, Manckoundia P, Rolland Y, Hanon O, Perret-Guillaume C, Lacolley P, Safar ME, Guillemin F. Mortality and Cardiovascular Events Are Best Predicted by Low Central/Peripheral Pulse Pressure Amplification But Not by High Blood Pressure Levels in Elderly Nursing Home Subjects. The PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1503-11

Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation*. 1995;91:2488-2496

Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-1117

Blacher J, Staessen JA, MD, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse Pressure Not Mean Pressure Determines Cardiovascular Risk in Older Hypertensive Patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1085-1089

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38:938-942

Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999;34:889-92

Boshuizen H, Izaks G, Van Buuren S, Ligthart G. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998;316:1780-4

Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, Gagnon AJ, Simon JE, Subramaniam S, Sohn CH, Scott J, Demchuk AM. Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006;37:911-914

Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. *Hypertension*. 2002;39:10-15

Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-313

Calvo-Vargas C, Padilla-Rios V, Meza-Flores A, Vazquez-Linares G, Troyo-Sanroman R, Panduro-Cerda A, and Asmar R. Arterial Stiffness and Blood Pressure Self-Measurement with Loaned Equipment. *Am J Hypertens*. 2003;16:375-380

Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension: A Systematic Review. *Hypertension*. 2009;54:1328-1336

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-1251

Cruickshank K, Riste L, Anderson S, Wright J, Dunn G, Gosling R. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function? *Circulation*. 2002;106:2085-2090

Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: Role of NF-kappaB. *J Appl Physiol*. 2008;105:1333-1341

DeLoach SS, Townsend RR. Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:184-192

Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11:30-33

Flack JM, Neaton J, Grimm R, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood Pressure and Mortality Among Men With Prior Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995;92:2437-2445

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198

Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-315

French Society of Hypertension. Management of adults with essential hypertension: 2005 update: guidelines. *J Mal Vasc*. 2006;31:16-33

Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure. *Circulation*. 2001;103:987-992

Hanon H, Haulon S, Lenoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar ME, Girerd X, Forette F. Relationship Between Arterial Stiffness and Cognitive Function in Elderly Subjects With Complaints of Memory Loss. *Stroke*. 2005;36:2193-2197

Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation*. 2006;113:664-670

Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1863-71

Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: A population study. *Hypertension*. 2000;35:637-42

Henskens L, Kroon AA, Van Oostenbrugge RJ, Gronenschild E, Fuss-Lejeune M, Hofman P, Lodder J, W. de Leeuw P. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With Silent Cerebral Small-Vessel Disease in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2008;52:1120-1126

Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Middle-Aged and Elderly Japanese Men. *Circ J*. 2009;73:549-553

Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: Role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension*. 2000;36:312-318

Izzo JL Jr, Shykoff BE. Arterial stiffness: Clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2:29-34,7-40

JCN VII. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. *NIH Publication*. No. 04-5230 August 2004

Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-881

Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M; on behalf of the Nephro Test Study Group. Large Artery Stiffening and Remodeling Are Independently Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2012;60:1451-1457

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-919

Kelly RP, Hayward C, Avolio AP, O'Rourke MF. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989;80:1652-9

Krantz MJ, Long CS, Hosokawa P, Karimkhani E, Dickinson M, Estacio RO, Masoudi FA, Havranek EP. Pulse wave velocity and carotid atherosclerosis in White and Latino patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:15

Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac ageing: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: ageing arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139-146

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241

Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-1206

- Laurent S**, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45:1050-1055
- Laurent S**, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27:2588-2605
- Lee HY**, Oh BH. Aging and Arterial Stiffness. *Circ J*. 2010; 74: 2257-2262
- Liao D**, Arnett DK, Tyroler HA et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34:201-6
- Lokaj P**, Parenica J, Pavkova Goldbergova M, Helanová K, Miklik R, Kubena P, Parenicova I, Jarkovsky J, Littnerova S, Vasku A and Spinar J. Pulse Pressure in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Med*. 2011:DOI:10.5083/ejcm.20424884.72
- London GM**, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension*. 2001;38:434-438
- Mackey R**, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius P, Sakkinen P, Lyles M, Spurgeon H, LakattaE and Kuller L. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the cardiovascular health study. *Am J Hypertens*. 2002;15:16-23
- Mac Mahon M**, Sheahan NF, Colgan MP, Walsh B, Malone J, Coakley D. Arterial closing pressure correlates with diastolic pseudohypertension in the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50A:M56-8
- Mattace-Raso F**, Van der Cammen T, Hofman A, Van Popele NM, Bos ML, Schalekamp M, Asmar R, Reneman RS, Hoeks A, Breteler M, Witteman J. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657-663
- Matsui Y**, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with

angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009;54:716-723

McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1753–1760

McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(7):665-71

McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008;51:1476-1482

McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft JR, Wilkinson IB. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men: 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective Study. *Hypertension*. 2010;56:36-43

Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects >70 Years of Age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046-2050

Mitchell GR, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:1239-1245

Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-511

- Molander L**, Lovheim H, Norman T, Nordstrom P, Gustafson Y. Lower Systolic BP Is Associated with Greater Mortality in People Aged 85 and Older. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:1853-1859
- Najjar SS**, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, Spurgeon HP, Ferrucci L, Lakatta EG. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1377-83
- Nichols WW**. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18:3S-10S
- Nichols WW**, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 5th edn. Arnold, London. 2005
- Nurnberger J**, Dammer S, Opazo-Saez A, Philipp T and Schafers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens*. 2003;17:153–158
- O'Brien E**, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-848
- O'Sullivan C**, Duggan J, Lyons S, Thornton J, Lee M, O'Brien E. Hypertensive Target-Organ Damage in the Very Elderly. *Hypertension*. 2003;42:130-135
- Odink AE**, Mattace-Raso FU, van der Lugt A, Hofman A, Hunink MG, Breteler MM, Krestin GP, Witteman JC. The association of arterial stiffness and arterial calcification: the Rotterdam study. *J Hum Hypertens*. 2008;22(3):205-7
- Paini A**, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and Aortic Stiffness: Determinants of Discrepancies. *Hypertension*. 2006;47:371-376

Pannier P, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries. Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension*. 2005;45:592-596

Pearson AC, Guo R, Orsinelli DA, Binkley PF, Pasierski TJ. Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. *Am Heart J*. 1994;128:344-51

Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002, Volume 360, Issue 9349, Pages 1903-1913

Qiu H, Zhu Y, Sun Z, Trzeciakowski JP, Gansner M, Depre C, et al. Short communication: Vascular smooth muscle cell stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness with aging. *Circ Res*. 2010;107: 615-619

Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Block GA, Muntner P: Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension*. 2007;49: 1278-1284

Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA: Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71: 802-807

Rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale : la prise en charge des pathologies cardio-vasculaires en Europe. Juin 2010. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss201006_fic-10-4.pdf

Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A: Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2000;46:269-276

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:2864-2869

Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR: Noninsulin- dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995;91: 1432-1443

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

Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2117-2124

Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1241-1248

Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-45

Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1374-80

Sowers JR, Levy J, Zemel MB: Hypertension and diabetes. *Med Clin North Am*. 1988;72: 1399-1414

Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51:527-539

Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P, for the Health ABC Investigators. Aortic Stiffness Is Associated With Visceral Adiposity in Older Adults Enrolled in the Study of Health, Aging, and Body Composition. *Hypertension*. 2001;38:429-433

Sutton-Tyrrell K, Najjar S, Boudreau R, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick E, Havlik R, Lakatta E, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A for the Health ABC Study. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation*. 2005;111:3384-3390

The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31:2338-2350

The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1462-1536

Vanhanen H, Thijs L, Birkenhager W, et al. Prevalence and persistency of orthostatic blood pressure fall in older patients with isolated systolic hypertension. Syst-Eur Investigators. *J Hum Hypertens*. 1996;10:607-12

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-7

Verbeke F, Biesen WV, Honkanen E, Wikstrom B, Jensen PB, Krzesinski JM, Rasmussen M, Vanholder R, Rensma PL, on behalf of the CORD Study Investigators. Prognostic Value of Aortic Stiffness and Calcification for Cardiovascular Events and Mortality in Dialysis Patients: Outcome of the Calcification Outcome in Renal Disease (CORD) Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:153-159

Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34:1126-1129

Waddell TK, Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men. *J Hypertens*. 2001;19:2205–12

Waldstein SR, Carrington Rice S, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A and Zonderman AB. Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51:99-104

Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, Ting CT, Najjar SS, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen CH. Wave Reflection and Arterial Stiffness in the Prediction of 15-Year All-Cause and Cardiovascular Mortalities A Community-Based Study. *Hypertension*. 2010;55:799-805

Wallace SML, Yasmin, McEniery CM, Maki-Petaja KM, Booth AD, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2007;50:228-233

Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1996;94(5):1175-92.

Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002;15:24-30

Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113:1213-1225

- Williams B**, Lacy PS. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: Analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 705-713
- Zhou X**, Bohlen HG, Unthank JL, Miller SJ. Abnormal nitric oxide production in aged rat esenteric arteries is mediated by NAD(P)H oxidase-derived peroxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H2227-H2233
- Zieman SJ**, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-943
- Zieman SJ**, Melenovsky V, Clattenburg L, Corretti MC, Capriotti A, Gerstenblith G, Kass DA: Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:577-583

Abstract

Background: Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) provides a comprehensive non-invasive assessment of arterial stiffness. PWV is now established as a strong marker of cardiovascular disease. The correlation between peripheral blood pressure and PWV and their respective influences on mortality have been poorly studied in the elderly. Our objective was to analyze this correlation in nursing home residents over 80 years of age. Results could ultimately be helpful in implementing strategies for diagnosis and long-term follow-up of the very elderly population.

Methods: The PARTAGE (Predictive value of blood pressure and ARterial stiffness in institutionalized very AGEd population) study is a 2-year cohort study of 1130 subjects living in 72 nursing homes in France and Italy. The correlation between baseline systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) and baseline PWV (measured with a PulsePen® tonometer) was studied in 1071 subjects with available PWV measurements.

Results: Correlations between peripheral blood pressure and PWV were significant but weak: $r=0.24$ for self-measured SBP, $r=0.30$ for casual SBP, $r=0.11$ for self measured DBP, $r=0.14$ for casual DBP and $r=0.26$ for casual pulse pressure (PP). A trend for a weaker correlation was observed in the higher age group for self measured SBP and in the lower ADL group for self measured SBP and DBP. The correlations were systematically higher in women compared to men (but did not reach statistical significance) and lower with advanced age group. The correlation was not impacted by antihypertensive.

Conclusion: These findings suggest that SBP, DBP and PWV provide different information in the very elderly. The prospective, longitudinal, long term PARTAGE study results will allow further insight; provide additional in-depth information regarding the respective prognostic value of these two measurement methods. *NCT00901355*

Key words: ■ elderly ■ aging ■ arterial stiffness ■ pulse wave velocity ■ self measurement ■ hypertension ■

Résumé

Rationnel : La vitesse d'onde de pouls (VOP) est une méthode non invasive d'estimation de la rigidité artérielle. Les recommandations internationales établissent que la VOP est un marqueur puissant du risque cardiovasculaire (CV). La corrélation entre la pression artérielle périphérique et la VOP et leurs influences respectives sur la mortalité ont été peu étudiées chez les sujets âgés. Notre objectif était d'analyser cette corrélation chez les sujets institutionnalisés de plus de 80 ans.

Méthodes : PARTAGE (valeur prédictive de la pression artérielle et de la rigidité artérielle chez institutionnalisés la population très âgée) est une étude de cohorte suivant pendant 2 ans 1130 sujets de plus de 80 ans institutionnalisés dans 72 centres en France et en Italie. La corrélation entre pression artérielle systolique et diastolique (PAS et la PAD) et la VOP (mesuré avec un tonomètre PulsePen®) a été étudié chez 1071 sujets ayant des données de VOP.

Résultats : La corrélation entre la PA et la VOP dans notre étude est significative mais faible. Les coefficients de corrélation sont de 0,24 pour la corrélation PAS clinique-VOP, 0,26 pour la corrélation PP-VOP, et 0,30 pour la corrélation PA automesure-VOP.

La corrélation est systématiquement plus élevée chez les femmes mais sans atteindre la significativité. Le niveau de corrélation est inversement proportionnel à l'âge : les corrélations les plus fortes sont retrouvées dans la population la plus jeune. Le traitement antihypertenseur n'a pas d'impact sur la corrélation.

Conclusion : La faiblesse de la corrélation montre que la PA et la VOP expriment différents phénomènes physiopathologiques de la rigidité artérielle. L'analyse longitudinale de l'étude PARTAGE, mise en perspective avec ceux trouvés dans nos travaux, pourraient permettre de proposer la VOP comme une méthode complémentaire, voire alternative, à la mesure de la PA dans l'évaluation du risque CV dans la population des sujets très âgés.

Mots clés : ■ sujet âgé ■ rigidité artérielle ■ vitesse de l'onde de pouls ■ automesure ■ hypertension