

Table des matières

Résumé de la thèse	iii
Abstract of the thesis	vi
Liste des tableaux	xiv
Liste des figures	xvi
Liste des abréviations et des sigles	xviii
Dédicaces et épigraphe	xx
Remerciements	xxi
Avant-propos	xxiii
Introduction	1
Chapitre 1- La maladie rénale chronique	1
1.1 Épidémiologie	1
1.2 Le rein	2
1.2.1 Principales fonctions	2
1.2.2. Un organe à faible résistanc et à débit sanguin élevé	3
1.3 Maladie rénale chronique	4
1.3.1 Définition.....	4
1.3.2 Stades.....	4
1.4 Traitements de substitution rénale.....	5
1.4.1 Hémodialyse	6
1.4.1.1 Surcharge liquidienne	7
1.4.1.2 Voie d'accès.....	7
1.4.2 Dialyse péritonéale	7
1.4.3 Greffe rénale	8
1.5 Risque d'évènements majeurs	8
1.5.1 Progression selon les stades.....	8
1.5.2 Mortalité cardiovasculaire	9
1.5.2.1 Facteurs de risque généraux.....	10
1.5.2.2 Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique	11
1.5.2.2.1 Désordres du métabolisme minéral osseux	11

1.5.2.3 Artériosclérose	12
1.6 Conclusion.....	12
Chapitre 2 - Le système artériel	14
2.1 Mise en contexte.....	14
2.2 Structure et composantes.....	15
2.2.1 Architecture commune	15
2.2.1.1 Intima	15
2.2.1.2 Média	16
2.2.1.3 Adventice	16
2.2.2 Microcirculation	17
2.2.3 Macrocirculation.....	17
2.2.3.1 Artères élastiques	18
2.2.3.2 Artères musculaires.....	19
2.3 Compliance artérielle	19
2.3.1 Modèle de Windkessel.....	19
2.3.2 Comportement viscoélastique.....	21
2.3.2.1 Viscosité.....	21
2.3.2.2 Élasticité.....	22
2.4 Rigidité de la paroi artérielle.....	22
2.4.1 Module d'élasticité	22
2.4.1.1 Axe longitudinal	23
2.4.1.2 Axe radial.....	23
2.4.1.3 Axe circonférentiel.....	23
2.4.2 Relation pression/diamètre	24
2.4.3 La rigidité de la paroi est-elle synonyme de compliance?.....	25
2.4.4 Mesure de la rigidité locale	25
2.4.4.1 Paramètres généraux	26
2.4.4.2 Paramètre de rigidité β	26
2.5 Remodelage artériel.....	27
2.5.1 Altérations au niveau de la macrocirculation	28

2.5.2 Altérations au niveau de la microcirculation.....	29
2.5.3 En insuffisance rénale chronique.....	29
2.6 Conclusion.....	30

Chapitre 3 – L’onde de pouls 31

3.1 Introduction	31
3.2 Définition traditionnelle	32
3.3 Propriétés des ondes de pression	32
3.3.1 Vitesse de l’onde	32
3.3.2 Réflexion de l’onde	33
3.3.3 Effet hémodynamique.....	33
3.4 Explication physiopathologique traditionnelle.....	34
3.4.1 Pression pulsée centrale.....	34
3.4.2 Pression pulsée périphérique	35
3.4.3 Pression centrale versus pression brachiale.....	36
3.5 Tonométrie d’applanation	36
3.5.1 Fonction de transfert généralisée.....	37
3.6. Techniques d’analyse	37
3.6.1 Domaine fréquentiel	37
3.6.2 Domaine temporel	39
3.7 Modèles d’analyse axés sur la réflexion de l’onde	39
3.7.1 Index d’augmentation	39
3.7.1.1 Limites de l’AIX.....	39
3.7.2 Analyse de séparation de l’onde.....	40
3.7.2.1 Doutes concernant l’analyse de séparation de l’onde	41
3.7.2.1.1 Sites majeurs de réflexion.....	41
3.7.2.1.2 Importance réelle de l’onde réfléchie	42
3.8 Autres modèles d’analyse émergents	42
3.8.1 Analyse de l’intensité de l’onde	42
3.8.2 Approche par l’onde de réservoir	43
3.8.2.1 La pression de réservoir	43

3.8.2.2 La pression excédentaire.....	44
3.9 Conclusion.....	45
Chapitre 4 – La rigidité artérielle régionale	46
4.1 Mise en contexte.....	46
4.2 Vitesse de l’onde de pouls carotido-fémorale (rigidité aortique).....	47
4.2.1 Distance	48
4.2.2 Temps de transit	48
4.2.3 Autres recommandations relatives à la standardisation.....	49
4.2.4 Valeurs de référence et normales.....	50
4.3 Autres <i>PWW</i> régionales.....	50
4.3.1 Artères musculaires	50
4.3.2 Vitesse de l’onde de pouls «bras-cheville»	50
4.3.3 <i>Cardio-ankle vascular index (CAVI)</i>	51
4.4 Dépendance de la vitesse de l’onde de pouls à la pression artérielle.....	51
4.5 Physiopathologie de la rigidité aortique.....	53
4.5.1 Théorie du gradient de rigidité artérielle	53
4.5.1.1 Condition physiologique.....	54
4.5.1.2 Condition pathologique.....	54
4.5.1.3 Atténuation ou inversion du gradient.....	56
4.5.1.3.1 Progression de la rigidité aortique (<i>cf-PWW</i>)	56
4.5.1.3.1 Progression de la rigidité des artères musculaires de conduction ...	57
4.6 Conclusion.....	57
Problématique et hypothèse	59
 Chapitre 5 - <i>Active Vitamin D and Accelerated Progression of Aortic Stiffness in Hemodialysis Patients: A Longitudinal Observational Study</i>.....	60
5.1 Article publié.....	60
Résumé	61
Abstract	62

Introduction	63
Methods	64
Results	66
Discussion	72
Acknowledgments	77
References	77
5.2 Données complémentaires par rapport à la rigidité brachiale.....	81

Chapitre 6 - *Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis*

<i>Population</i>	83
Résumé	84
Abstract	85
Introduction	86
Methods	86
Results	88
Discussion	97
Perspectives	100
Acknowledgements	100
Sources of Funding.....	100
References	101
Novelty and Significance	104

Chapitre 7 - *Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio : A Blood Pressure-Independent Index of Vascular Aging*

Résumé	106
Abstract	107
Introduction	108
Methods	109
Results	110
Discussion	114
Perspectives	119

Acknowledgements	120
Sources of Funding.....	120
References	120
Novelty and Significance	123
 Chapitre 8 - Associations entre les paramètres hémodynamiques issus de l'approche par l'onde de réservoir et la mortalité au sein d'une population dialysée.	 124
Introduction	124
Méthodes	125
Résultats	128
 Discussion générale de la thèse	 142
Forces et limites de la thèse.....	153
Perspectives de recherche.....	153
Conclusion	157
6	
Bibliographie	158
 Annexe 1 - Recommendations for minimising confounding of arterial stiffness measurements	 175
Annexe 2 – Mini-Review: <i>Arterial Stiffness Gradient</i>	176
Annexe 3 – Mini-Review: Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure	186
Annexe 4 - ONLINE SUPPLEMENTS – Chapitre 6	197
Annexe 5 - ONLINE SUPPLEMENTS – Chapitre 7	204

Liste des tableaux

Chapitre 1

Tableau 1.1. Stades de la maladie rénale chronique	5
Tableau 1.2. Facteurs de risque cardiovasculaire de l'insuffisance rénale terminale	11

Chapitre 2

Tableau 2.1. Terminologie des propriétés mécaniques artérielles	26
---	----

Chapitre 4

Tableau 4.1. Valeurs de référence du <i>cf-PWV</i> en fonction des décades d'âge et du statut d'hypertension artérielle.	52
---	----

Chapitre 5

Table 5.1. Baseline clinical and biological characteristics.....	67
Table 5.2. Hemodynamic parameters at baseline and follow-up	68
Table 5.3. Determinants of changes in aortic stiffness	71
Table 5.4. Relationship between parameters of mineral metabolism and baseline aortic stiffness	72

Chapitre 6

Table 6.1. Baseline Characteristics	90
Table 6.2. Hemodynamic Parameters at Baseline for Total Cohort and According to Tertiles of Pulse Wave Velocity Ratio	92
Table 6.3. Clinical, Biochemical, and Pharmacological Determinants of PWV Ratio.....	94
Table 6.4. Relative Risk of Mortality Related to PWV Ratio.....	95

Chapitre 7

Table 7.1. Characteristics of Patients for Group A, Group B, and Overall.	111
Table 7.2. Hemodynamic Parameters	112
Table 7.3. Effect of Conditions That Change MAP Relationship With <i>cf-PWV</i> , <i>cr-PWV</i> and Aortic-Brachial PWV Ratio.....	116

Chapitre 8

Tableau 8.1. Caractéristiques des patients	129
Tableau 8.2. Paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de la carotide et de l'artère radiale	131
Tableau 8.3. Déterminants univariés des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir	132
Tableau 8.4. Associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et les rigidités régionales- modèles univariés	134
Tableau 8.5. Associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et les rigidités régionales-modèles ajustés	135
Tableau 8.6. <i>Hazard ratio</i> selon 1 écart-type des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir pour la mortalité toutes causes	138
Tableau 8.7. <i>Hazard ratio</i> selon 1 écart-type des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir pour la mortalité cardiovasculaire	139
Tableau 8.8. <i>Hazard ratio</i> ajustés des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir de la carotide et de la radiale pour la mortalité toutes causes et cardiovasculaire.	140

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1.1. Évolution du nombre de patients prévalents au stade terminal de l'insuffisance rénale au Canada.....	1
Figure 1.2. Microcirculation rénale.....	3
Figure 1.3. Schématisation d'un circuit d'hémodialyse.....	6
Figure 1.4. Dialyse péritonéale	8
Figure 1.5. Risque relatif d'événements majeurs selon le stade de maladie rénale et l'albuminurie.	9
Figure 1.6. Mortalité cardiovasculaire annuelle de la population générale des États-Unis d'Amérique comparée aux patients en insuffisance rénale terminale	10

Chapitre 2

Figure 2.1. Tuniques de la paroi artérielle et leurs composantes	15
Figure 2.2. Composantes de la paroi artérielle d'une artère élastique et d'une artère musculaire	18
Figure 2.3. Concept de Windkessel.....	20
Figure 2.4. Effet de la viscosité artérielle	21
Figure 2.5. Courbes de la relation diamètre-pression	24
Figure 2.6. Développement du paramètre de rigidité β (β_0)	27
Figure 2.7. Mécanismes pathophysiologiques du remodelage vasculaire	28

Chapitre 3

Figure 3.1. Sphygmographe de Marey	31
Figure 3.2. Moment du retour de l'onde réfléchie	34
Figure 3.3. Amplification de la pression pulsée.....	35
Figure 3.4. Analyse par le domaine fréquentiel	38
Figure 3.5. Analyse par le domaine temporel	38
Figure 3.6. Séparation d'une onde de pouls centrale.	40
Figure 3.7. Différents paramètres issus de l'approche par l'onde de réservoir.....	43
Figure 3.8. Changement de l'onde de pouls en fonction des sites artériels selon l'approche par l'onde de réservoir.	44

Chapitre 4

Figure 4.1. Mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (<i>cf-PWV</i>).....	47
--	----



Figure 4.2. Algorithmes pour la détermination du temps de propagation de l'onde de pression.....	49
Figure 4.3. Impact hémodynamique du gradient de rigidité artérielle	55
Figure 4.4. Valeurs normales de <i>PWV</i> , moyennes selon l'âge.....	57

Chapitre 5

Figure 5.1. Progression of aortic stiffness according to weekly dose of α -calcidol.....	70
Figure 5.2. Progression of aortic stiffness according to 3 α -calcidol weekly doses.	72

Chapitre 6

Figure 6.1. Study flowchart.....	87
Figure 6.2. Mortality and PWV ratio	89
Figure 6.3: ROC curves analysis of hemodynamic parameters and mortality	96
Figure 6.4: Risk of mortality associated with indicators of arterial stiffness.....	97

Chapitre 7

Figure 7.1. Relationship between vascular stiffness parameters and age	113
Figure 7.2. Relationships between mean arterial pressure, aortic stiffness, brachial stiffness and arterial stiffness gradient..	114

Chapitre 8

Figure 8.1. Graphique d'inclusion-exclusion des patients à l'étude	126
Figure 8.2. <i>Hazard ratio</i> des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de la carotide et de la radiale sur la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire, modèles univariés et ajustés.....	137

Liste des abréviations et des sigles

1,25(OH) ₂ D	Calcitriol (1,25 dihydroxyvitamine D)
25OHD	Calcidiol (25 hydroxyvitamine D)
ACEi	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)
AIx	Index d'augmentation (<i>Augmentation index=AP/PP</i>)
AIx@75	Index d'augmentation ajusté pour la fréquence cardiaque (75 bpm)
α-calcidol	1-α hydroxyvitamine D
AP	Pression augmentée explicable par le retour des ondes (<i>Augmented pressure</i>)
ARB	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (<i>angiotensin receptor blockers</i>)
AUC	Aire sous la courbe, intégrale (<i>area under curve</i>)
baPWV	Vitesse de l'onde de pouls «bras-cheville» (<i>Brachial-ankle pulse wave velocity</i>)
β ₀	Paramètre de rigidité β
BP	Pression artérielle (<i>blood pressure</i>)
C	Compliance artérielle
CAVI	<i>Cardio-ankle vascular index</i>
cf-PWV	Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale ou «aortique» (<i>carotid-femoral pulse wave velocity</i>)
CKD	Maladie rénale chronique (<i>chronic kidney disease</i>)
cr-PWV	Vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale ou «brachiale» (<i>carotid-radial pulse wave velocity</i>)
DBP	Pression artérielle diastolique (<i>diastolic blood pressure</i>)
DFG	Débit de filtration glomérulaire
E	Module d'élasticité de Young
eGFR	Débit de filtration glomérulaire estimé (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
E _{inc}	Module élastique incrémentiel
E _p	Module élastique de Peterson
FGF-23	<i>Fibroblast growth factor 23</i>
Kt/V	Indice d'efficacité de la dialyse (K signifie clairance de l'urée par le dialyseur; t, la durée de la dialyse; V, volume de diffusion de l'urée)
P _f	Pression de l'onde incidente (<i>pressure of the forward wave</i>)
PP	Pression pulsée (<i>pulse pressure</i>)
PTH	Hormone parathyroïdienne (<i>parathyroid hormone</i>)
PWV	Vitesse de l'onde de pouls (<i>pulse wave velocity</i>)
PWV ratio	Paramètre du gradient de rigidité artérielle formulé sous forme d'un

	rapport entre la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale et la vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale. <i>Aortic-brachial PWV ratio, (cf-PWV/cr-PWV)</i>
RP	Amplitude de la pression de réservoir (<i>reservoir pressure</i>)
RP+DP	Pression de réservoir incluant la pression diastolique (<i>reservoir pressure including diastolic pressure</i>)
SBP	Pression artérielle systolique (<i>systolic blood pressure</i>)
Tr	Temps de retour de l'onde réfléchie
VSMC	Cellules musculaires lisses vasculaires (<i>vascular smooth muscle cells</i>)
XSP	Pression excédentaire (<i>excess pressure</i>)

Dédicaces et épigraphe

“A man is as old as his arteries.” (Thomas Sydenham, 1624-1689)

“Exercise is vascular medicine.” (Daniel J. Green)

*... les effets bénéfiques de l'exercice et le potentiel
énorme de la compréhension du système artériel et
de l'hémodynamie par la recherche sur l'exercice.*

Remerciements

Certains m'ont déjà dit être réellement impressionnés par ceux qui se rendent aussi loin dans leurs études. Pour moi, la poursuite au doctorat n'était que la continuité évidente et rassurante de ce que j'ai toujours été, une étudiante avec un besoin continu d'apprendre et de comprendre. C'est avec un certain plaisir que je constate tout le chemin parcouru. Les voies que j'ai choisies n'ont pas toujours été les plus faciles; la conciliation études-nouvelle famille s'est avérée effectivement plutôt compliquée. Heureusement, j'ai eu la chance d'être appuyée et supportée dans ce projet par des gens merveilleux et compréhensifs provenant de ma famille, de mon entourage de recherche et de mon milieu de travail. C'est en bonne partie grâce à eux que j'en vois maintenant la fin et je tiens à les remercier du fond du coeur.

Bien entendu, rien de ceci n'aurait vu le jour sans Mohsen Agharazii et Fabrice Mac-Way, mes directeur et codirecteur de recherche, qui ont eu un jour l'audace (ou pris le risque) de prendre dans leur équipe une kinésiologue intéressée par la maladie rénale chronique. Mohsen a réellement eu le don d'apparaître dans les moments critiques pour me stimuler, me recadrer et m'aider à repousser mes limites. Je n'aurais pas accompli autant, et assurément aussi bien, sans lui. Fabrice, pour sa part, a fait preuve d'une grande jovialité et simplicité, et m'a transmis son optimisme tout au long de mon parcours, que j'ai grandement apprécié.

Je ne peux oublier Richard Larivière, un directeur de programme fort sympathique et accessible, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à discuter de tout et de rien, de voyages à certaines difficultés des étudiants. Ce sont ces relations qui rendent le parcours de la recherche aussi plaisant. J'ai également côtoyé des professionnels de recherche méticuleux et stimulants, toujours prêts à donner un coup de main (Karine, Visal, Olivier), ainsi que des collègues étudiants (et amis) inoubliables...

Tout d'abord, Sophie Mokas, une femme généreuse, vivante et avec un fort potentiel, qui m'a accueillie et guidée comme une grande sœur alors que j'étais la seule étudiante de mon équipe. Elle est une amie avec qui j'espère encore partager les plaisirs d'une longue course à pied ou d'un bon verre de vin. Ensuite, Marie-Pier Desjardins, ma complice et mon unique collègue de bureau, avec qui j'ai passé le plus de temps et partagé les moments les plus mémorables (et amusants) de mon parcours. Et finalement, Aboubacar Sidibé, mon consultant en stats et vérificateur de postulats préféré, toujours disponible malgré ses propres préoccupations pour répondre à mes interrogations statistiques.

J'ai également eu la chance de poursuivre mon travail dans un milieu incroyable (Clinique de kinésiologie de l'Université Laval), avec des collègues énergiques et motivés, qui m'ont offert une flexibilité d'horaire incomparable, une compréhension de mes absences (parfois longues) et de mes restrictions de disponibilité pour des contraintes familiales et de temps à allouer à la recherche.

Je remercie également mes parents et beaux-parents, mes gardien(nes) indispensables, qui nous ont donné un coup de main considérable et souvent à des horaires atypiques (soir/fin de semaine/jours entiers) entre autres pour prendre soin de ma petite merveille (Ophélie). Évidemment, je n'aurais pas poursuivi au doctorat et réussi tout ce travail sans le soutien indéfectible et la patience monstre de mon formidable amoureux. Blaise, je ne te remercierai jamais assez de faire partie de ma vie.

Finalement, je n'aurais probablement jamais sauté à pieds joints dans ce projet sans l'appui des organismes subventionnaires. Notamment la société québécoise d'hypertension artérielle qui m'a octroyé ma première bourse de recherche au niveau maîtrise, et qui a maintes fois reconnu l'intérêt de mes travaux au fil des ans. Cet appui a sans doute contribué à mon octroi au doctorat d'une bourse du FRQS et en dernier lieu d'une bourse paramédicale de la Fondation canadienne du rein.

Avant-propos

Mon parcours doctoral a débuté par l'étude des déterminants de la progression de la rigidité artérielle centrale et périphérique, en particulier les effets des désordres du métabolisme minéral osseux, en hémodialyse. J'ai maintes fois présenté ces résultats dans différents congrès, mettant d'abord en lumière l'effet de hautes doses de vitamine D active sur l'accentuation de la progression de la rigidité aortique, mais aussi la contrastante (et inattendue) régression de la rigidité brachiale. Des modélisations similaires ont été effectuées entre la rigidité aortique et la rigidité brachiale afin de décrire les déterminants des changements de rigidité avec le temps. Malgré tout, seule la relation avec la rigidité aortique a été exploitée dans la publication (Am J Hypertens 2014). Cette publication ainsi que les résultats des déterminants touchant la rigidité brachiale ont été insérés dans cette thèse au Chapitre 5.

Pour faire suite à ces travaux, nous avons formulé un paramètre du gradient de rigidité artérielle (*aortic to brachial PWV ratio*) et avons testé sa capacité à discriminer le risque de mortalité toutes causes dans une population de dialysés. Les résultats ont été publiés dans *Hypertension* en 2015 (Chapitre 6), publication qui a été accompagnée d'un commentaire éditorial soulignant l'intérêt de nos travaux pour les perspectives de recherche dans le domaine de l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Des échos de cette publication ont retenti jusqu'en Asie, où la Société "*The Pulse of Asia*" nous a invités à écrire une mini-revue détaillant le rôle des artères musculaires de moyen calibre dans la régulation de la pulsatilité et de la perfusion des organes, par le biais du concept du gradient de rigidité artérielle (Pulse 2015 en Annexe).

Suite à nos observations en lien avec le manque apparent d'association entre les tertiles de *PWV ratio* et la pression artérielle moyenne, nous avons mené une autre étude dans le but de décrire l'évolution de notre *PWV ratio* avec l'âge dans deux cohortes distinctes de patients et de déterminer la dépendance à la pression artérielle de ce nouvel indice de vieillissement vasculaire. Ces résultats, publiés dans *Hypertension* en 2017, sont

présentés au **Chapitre 7**. Encore une fois nous avons été invités à écrire une mini-revue cette fois-ci pour décrire le problème des paramètres de rigidité en lien avec la dépendance à la pression opérationnelle (Pulse 2017, Annexe).

J'ai également travaillé sur la compréhension d'un nouveau modèle d'analyse de l'onde de pouls (approche par l'onde de réservoir) et du lien entre la rigidité centrale, périphérique et la pression associée au réservoir. Ces résultats sont présentés au Chapitre 8.

Parallèlement à ce parcours, nous avons poursuivi les évaluations annuelles de rigidité artérielle auprès des patients de l'unité de néphrologie auxquelles nous avons ajouté une nouvelle section axée sur le suivi des altérations de la structure et de la biomécanique artérielle des segments à prédominance musculaire. Par ailleurs, j'ai activement participé aux différents projets de mes collègues étudiants (et stagiaires d'été). Ces travaux ont abouti à quelques publications supplémentaires à titre de coauteure, dont deux revues systématiques.

❖ Publications en tant que première auteure

Fortier C, Desjardins MP and Agharazii M. *Aortic-brachial pulse wave velocity ratio: a measure of arterial stiffness gradient not affected by mean arterial pressure*. Pulse. 2017;5(1-4):117-24.

Mes rôles: Rédaction du manuscrit, analyses statistiques supplémentaires.

Fortier C, Sidibé A.J., Desjardins M-P, Marquis K, De Serres S.A., Mac-Way F and Agharazii M. *Aortic-brachial pulse wave velocity ratio: a blood pressure independent index of vascular aging*. Hypertension. 2017 Jan;69(1):96-101. **Version originale publiée au Chapitre 7.**

Mes rôles: Collecte de données, gestion des bases de données, analyses statistiques, interprétation des résultats et rédaction du manuscrit.

Fortier C and Agharazii M. *Arterial stiffness gradient*. Pulse. 2015;3(3-4):159-66.

Mes rôles: Rédaction du manuscrit, analyses statistiques supplémentaires.

Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres S, Lebel M, Boutouyrie P and Agharazii M. *Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population*. Hypertension. 2015 Feb;65(2):378-84. **Version originale publiée au Chapitre 6.**

Mes rôles: Collecte de données, gestion des bases de données, analyses statistiques, interprétation des résultats et rédaction du manuscrit.

Fortier C, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Douville P, Desmeules S, Larivière R, Agharazii M. *Active Vitamin D and Accelerated Progression of Aortic Stiffness in Hemodialysis Patients: A Longitudinal Observational Study*. Am J Hypertens. 2014 Nov;27(11):1346-54. **Versión originale publiée au Chapitre 5.**

Mes rôles: Gestion des bases de données, analyses statistiques, interprétation des résultats et rédaction du manuscrit conjointement avec Fabrice Mac-Way.

❖ **Publications en tant que coauteure**

Sidibé A, Auguste D, Desbiens L-C, **Fortier C**, Wang YP, Jean S, Moore L, and Mac-Way F. *Fracture risk in dialysis and kidney transplanted patients: a systematic review*. En seconde révision en date du 26 avril 2018, à **Journal of Bone and Mineral Research**.

Mon rôle: Extraction des études

Desbiens L-C, Sidibé A, Ung RV, **Fortier C**, Munger M, Wang YP, Bisson S-K, Marquis K, Agharazii M, and Mac-Way F. *FGF23-Klotho axis, bone fractures and arterial stiffness in dialysis: a case-control study*. **Soumis le 27 mars 2018, à Osteoporosis International**.

Mes rôles: Aider l'étudiant (LCD) avec les bases de données, les analyses statistiques et l'interprétation des résultats en lien avec la rigidité artérielle. Participation à la correction et à la critique du manuscrit, ainsi qu'à la rédaction d'une section du manuscrit sur la rigidité artérielle.

Desjardins M-P, Sidibé A, **Fortier C**, Mac-Way F, Marquis K, De Serres S, Larivière R, and Agharazii M. *Association of interleukin-6 with aortic stiffness in end-stage renal disease*. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018. Jan 18;12(1):5-13.

Mes rôles : Participation à la supervision de l'étudiante (MPD) pour les bases de données et les analyses statistiques et à la correction du manuscrit.

Sidibé A, **Fortier C**, Desjardins M-P, Zomahoun HTV, Boutin A, Mac-Way F, De Serres S, and Agharazii M. *Reduction of arterial stiffness after kidney transplantation : a systematic review and meta-analysis*. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Dec 1;6(12):e007235.

Mes rôles: Extraction des études et des données, aide à la rédaction du manuscrit (tableaux et figures), participation à la correction et à la critique du manuscrit.

Poulin A, Bellemare PL, **Fortier C**, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, Gaudreault V, Lebel M, Agharazii M. *Acute effects of cinacalcet on arterial stiffness and ventricular function in hemodialysis patients: A randomized double-blinded crossover study*. *Medicine*. 2017 May; 96(21):e6912.

Mes rôles: Participation à la collecte de données, à la supervision des étudiants (AP, PLB) pour les bases de données et les analyses statistiques et à la correction du manuscrit.

Desjardins M-P, Thorin-Trescases N, Sidibé A.J, **Fortier C**, De Serres S.A., Larivière R, Thorin É and Agharazii M. *Levels of angiopoietin-like-2 are positively associated with aortic stiffness and mortality after kidney transplantation*. Am J Hypertens. 2017 Apr 1;30(4):409-416.

Mes rôles : Participation à la supervision de l'étudiante (MPD) pour les bases de données et les analyses statistiques et à la correction du manuscrit.

❖ **Manuscrit en préparation**

Fortier C, Sidibé A, Desjardin M-P, Marquis K, Schultz MG, Sharman JE, and Agharazii M. Carotid parameters of the reservoir approach independently predict mortality in a dialysis population. **Résultats présentés au Chapitre 8.**

Mes rôles : Gestion des bases de données et analyses statistiques. Interprétation des résultats et rédaction du manuscrit conjointement avec nos collaborateurs (MGS et JES).

Introduction

Chapitre 1

La maladie rénale chronique

1.1 Épidémiologie

La prévalence de la maladie rénale chronique a connu une constante progression au cours des dernières décennies, et est donc devenue un réel problème de santé publique à travers le monde[1]. Suite à la mesure de biomarqueurs auprès d'un échantillon de la population canadienne, le nombre d'adultes canadiens vivant avec une maladie rénale chronique entre 2007 et 2009 a été estimé à 2.9 millions, dont la majorité d'entre eux ignorait en être atteint[2]. Selon les dernières données (2015) du Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, l'atteinte du stade terminal frappe en moyenne 15 Canadiens par jour, qui devront dès lors composer avec un traitement substitutif pour assurer leur survie.

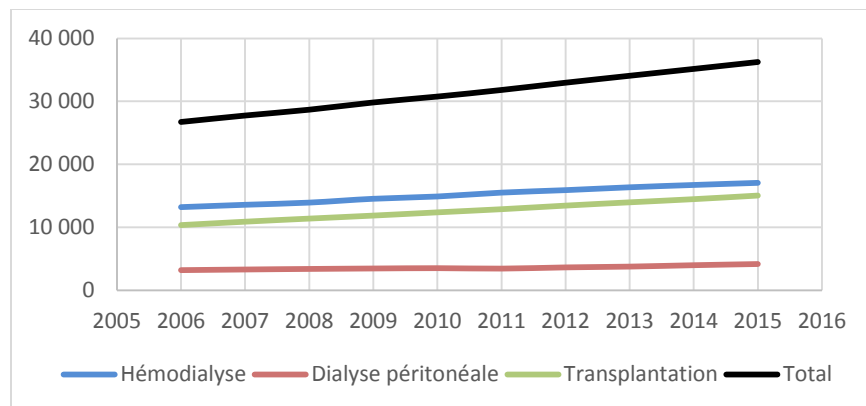


Figure 1.1. Évolution du nombre de patients prévalents au stade terminal de l'insuffisance rénale au Canada (à l'exclusion des données du Québec) selon le type de traitement de 2006 à 2015. Figure créée selon les données du RCITO[3].

Depuis les 10 dernières années, le nombre de patients traités au Canada par dialyse a augmenté d'environ 34% (Figure 1.1), dont plus de la moitié (53%) des patients ont plus de 65 ans[4]. Les unités de dialyse et de transplantation doivent répondre aux besoins d'une population présentant de nombreuses comorbidités et un état de santé fragilisé.

Évidemment, le taux de survie non ajusté à 5 ans des patients dialysés diminue grandement selon le groupe d'âge. Malgré tout, pour tous âges et toutes modalités de dialyse confondus, seulement 44,8% des patients auront survécu jusqu'à 5 ans après le début de leur dialyse[4].

Ce chapitre a pour objectifs d'aborder les principaux rôles des reins, de définir la maladie rénale chronique et les différents traitements substitutifs en cas d'insuffisance rénale terminale et d'expliquer le contexte cardiovasculaire associé à la perte de la fonction rénale.

1.2 Le rein

1.2.1 Principales fonctions

Le rein est un organe absolument fascinant, dont la principale tâche est de corriger de manière étroite les perturbations du volume et de la composition des liquides corporels engendrés par l'ingestion d'aliments, le métabolisme, les facteurs environnementaux et l'exercice. Les reins sont des systèmes d'épuration hautement sophistiqués, qui excrètent dans l'urine une quantité variable d'eau et d'ions assurant une osmolarité et une acidité adéquates au milieu intérieur en plus de relâcher de nombreux produits métaboliques, médicaments et toxines[5].

Outre leur rôle de filtration, les reins sont des organes sécrétoires notables de différentes hormones et enzymes. Entre autres, l'hydroxylation de la vitamine D au niveau du tubule rénal proximal permet la transformation du calcidiol (25OHD) en sa forme hormonale active ($1.25(\text{OH})_2\text{D}$)[6], un joueur clé dans l'homéostasie du calcium et du phosphore. L'érythropoïétine, une hormone nécessaire à la maturation des érythrocytes (globules rouges) au niveau de la moelle osseuse, est produite par les cellules interstitielles péritubulaires de la partie interne du cortex et externe de la médulla rénale. Sans oublier la rénine, une enzyme produite par l'appareil juxtaglomérulaire qui catalyse la formation d'angiotensine I et II, ce dernier étant un puissant vasoconstricteur qui contribue aussi à la balance hydrosodée[5, 7]. En conséquence, la fonction rénale contribue fortement à

l'équilibre du métabolisme minéral osseux, à l'érythropoïèse et à la régulation de la pression artérielle.

1.2.2. Un organe à faible résistance et à débit sanguin élevé

Bien que les reins représentent moins de 1% de la masse corporelle, ils reçoivent près de 20% du débit cardiaque, soit environ 1.1 L/min[8]. La fonction de filtration du sang est possible grâce à une circulation rénale à faible résistance artérielle totale et à haut flot sanguin, explicable par l'arrangement en parallèle de plus d'un million de petites unités de filtration (glomérules) (Figure 1.2).

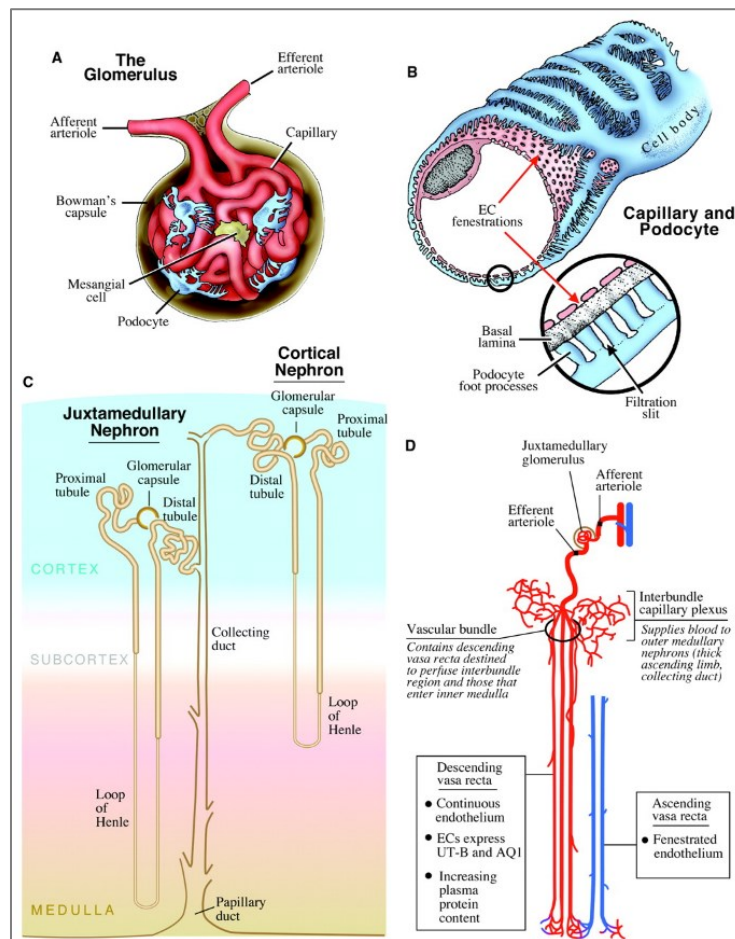


Figure 1.2. Microcirculation rénale (A) glomérule (B) paroi du capillaire glomérulaire (C) néphron cortical et juxtamédullaire (D) double microcirculation en série; l'artériole afférente mène aux capillaires glomérulaires qui convergent vers l'artériole éfère et aux capillaires péri-tubulaires. Figure de Aird WC.[9] réutilisée avec permission.

La filtration glomérulaire est principalement affectée par la pression artérielle au niveau rénal, qui est virtuellement la même que la pression centrale. L'artériole afférente, précédant chaque glomérule, répond rapidement aux pressions élevées par son tonus myogénique, régulant de façon autonome le débit de filtration glomérulaire et le débit sanguin, protégeant la microcirculation contre des pressions excessives[8, 10, 11]. La chronicité du stimulus, comme dans le cas de l'hypertension artérielle, peut mener à un remodelage artériel et à une raréfaction de type fonctionnel des vaisseaux de la microcirculation rénale (perfusion déficiente ou absente sans diminution du nombre de vaisseaux) qui peut être observée en concomitance ou mener à une raréfaction structurelle (nombre de vaisseaux anatomiquement diminué)[12, 13]. La diminution du nombre d'unités (néphrons) engendre une augmentation de la résistance totale de l'organe en raison de l'arrangement en parallèle, selon la formule $1/RT=1/R1+1/R2+1/R3+...+1/Rn$. Ainsi, tous les mécanismes pathologiques menant à une raréfaction des microvaisseaux peuvent avoir un impact majeur sur l'hémodynamie et la fonction rénale[14, 15].

1.3 Maladie rénale chronique

1.3.1 Définition

Le diagnostic de la maladie rénale chronique repose soit sur la présence de signes cliniques d'une atteinte rénale, soit sur un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73m² tous deux perdurant depuis au moins 3 mois[16].

1.3.2 Stades

La maladie rénale chronique est principalement catégorisée en 5 stades, le 5^e étant celui associé à l'insuffisance rénale terminale (Tableau 1.1). À ce stade, la fonction rénale mesurée par le débit de filtration glomérulaire ne permet pas l'élimination adéquate des déchets métaboliques et des fluides corporels excédentaires. À l'opposé dans la catégorisation, les stades 1 et 2 de la maladie rénale chronique incluent les individus avec une fonction rénale pouvant être «normale», mais dont la présence d'une atteinte rénale a été démontrée, souvent par une albuminurie (protéines dans l'urine), imagerie ou histologie.

Tableau 1.1. Stades de la maladie rénale chronique

DFG (mL/min/1.73m ²)	AVEC atteinte rénale*	SANS atteinte rénale*	
		AVEC hypertension*	SANS hypertension
≥90	1	«hypertendu»	«normal»
60-89	2	«hypertendu et ↓DFG»	«↓DFG ^a »
45-59	3a (↓DFG faible à modérée)		
30-44	3b (↓DFG modérée à sévère)		
15-29	4 (↓DFG sévère)		
<15 (ou dialyse)	5 (Insuffisance rénale)		

Les zones ombragées représentent la maladie rénale chronique; les nombres désignent les stades de la maladie rénale chronique.

*Atteinte rénale confirmée par la présence d'anomalies pathologiques ou de marqueurs de dommages, provenant de test sanguin, urinaire ou d'imagerie.

** Hypertension : ≥140/90 mm Hg ou >90^e percentile pour la taille et le sexe chez les enfants

^a : Peut être considérée normale chez les enfants et les personnes âgées

Traduit et adapté de [17].

1.4 Traitements de substitution rénale

Le choix du moment optimal pour initier un traitement de substitution rénale (dialyse) a suivi des tendances dans les dernières décennies et reste quelque peu incertain[18, 19]. Contrairement à ce qui a été anticipé, il ne semble pas y avoir d'évidence convaincante démontrant des bénéfices sur la morbidité et la mortalité par une initiation précoce (DFG >10 mL/min/1.73m²)[20-23]. Un retour vers une initiation plus tardive s'opère actuellement, dont la décision d'initier la dialyse vise plutôt le soulagement des symptômes réfractaires aux traitements pharmacologiques usuels, sans égard au DFG. Particulièrement, la substitution rénale est débutée chez les individus présentant un des éléments suivants : signe ou symptôme sévère d'urémie, une incapacité à contrôler un statut hydrique ou hypertensif et une détérioration progressive du statut nutritionnel[24]. Toutefois, si aucun de ces signes n'apparaît, la dialyse doit être initiée avant l'atteinte d'un DFG de 6 mL/min/1.73m²[24]. Les symptômes urémiques peuvent se présenter sous différentes formes plus ou moins spécifiques, notamment des nausées, une anorexie, de la fatigue, de la neuropathie périphérique, des crampes, une résistance à l'insuline, des démangeaisons,

etc.[25]. La dialyse devient une substitution à la filtration glomérulaire, à la réabsorption ainsi qu'à la sécrétion tubulaire, restreignant les conséquences liées à l'urémie et la rétention d'eau, ions, toxines, médicaments, etc. Toutefois, la dialyse ne restitue pas les fonctions sécrétoires et endocrines des reins.

1.4.1 Hémodialyse

Parmi les différentes modalités de substitution rénale, l'hémodialyse est la méthode ayant la plus grande prévalence[3, 26]. L'hémodialyse est une épuration extracorporelle du sang (Figure 1.3), permettant l'élimination du volume hydrique excédentaire visant l'atteinte d'un poids sec (volume extracellulaire physiologique) ainsi qu'une correction de certaines substances assez petites pour diffuser à travers une membrane (filtre). Ainsi, ce filtre semi-perméable empêche les molécules de gros poids moléculaires, telles que les protéines, de diffuser par gradient de concentration vers le dialysat. Le dialysat est un liquide dont les composantes (calcium, sodium, bicarbonate de potassium, acétate, magnésium, dextrose, acides inorganiques) sont individualisées et optimisées pour corriger l'équilibre électrolytique et acidobasique. L'atteinte du poids sec peut aussi être potentialisée par ultrafiltration, une méthode de transport des molécules d'eau vers le dialysat qui est modulée par le gradient de pression.

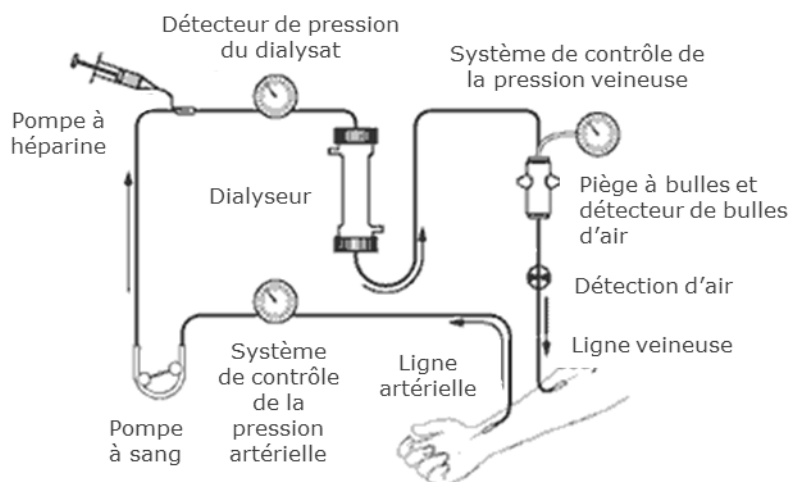


Figure 1.3. Schématisation d'un circuit d'hémodialyse. Image traduite.
<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>

1.4.1.1 Surcharge liquidienne

Les traitements de dialyse sont généralement répétés 3 fois par semaine, ce qui implique une rétention de solutés, de toxines et de liquide de deux à trois jours. La surcharge liquidienne inter dialytique peut être importante ($\approx 2,5$ kg) selon l'apport nutritionnel et est positivement associée à la mortalité, peu importe le statut métabolique des patients[27]. Un haut débit d'ultrafiltration peut être nécessaire pour l'atteinte du poids sec, ce qui induit une perte du volume vasculaire pouvant générer une diminution du flot coronarien, une hypoperfusion et une ischémie de certains lits vasculaires vitaux, des hypotensions et des crampes[28]. À long terme, la surcharge liquidienne inter dialytique et chronique sont associées à l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, les événements cardiaques et à la mortalité[27, 29, 30].

1.4.1.2 Voie d'accès

L'hémodialyse étant un procédé d'épuration extracorporelle du sang, une voie d'accès au sang du patient doit être créée. L'accès vasculaire pour l'hémodialyse se fait par l'implantation d'un cathéter ou par la création d'une fistule artérioveineuse. Cette dernière est formée par une méthode chirurgicale qui consiste à faire dévier une partie du sang artériel directement dans une veine, souvent au niveau de l'avant-bras (radio-céphalique). Ce système vasculaire permet ainsi une faible résistance et un flot élevé. La fistule artérioveineuse est considérée comme l'accès vasculaire de choix en raison de sa longévité et du plus faible taux de complications associées (infections, thrombose)[31, 32]. Toutefois, la création d'une fistule artérioveineuse pourrait contribuer au développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche[33, 34].

1.4.2 Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est l'autre option de dialyse, qui cette fois, utilise la cavité péritonéale de l'abdomen comme réservoir pour le dialysat et le péritoine comme membrane de filtration (Figure 1.4). Durant le temps de contact (quelques heures), les déchets diffusent vers le dialysat et l'eau est tirée à travers le péritoine par osmose grâce au dextrose (glucose) contenu dans ce dialysat[35]. Toutefois, une certaine portion de glucose peut être absorbée et rejoindre la circulation sanguine. Le dialysat est par la suite drainé via

un cathéter et remplacé par du dialysat neuf. Ce procédé, nommé «échange», doit être répété environ 4 à 6 fois par jour.

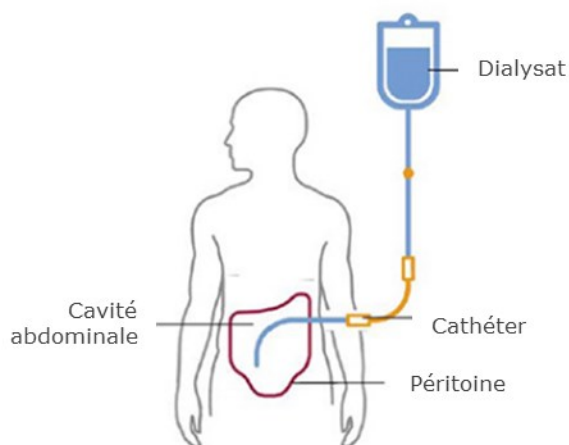


Figure 1.4. Dialyse péritonéale. Image traduite, issue de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis>.

1.4.3 Greffe rénale

La greffe rénale, lorsque possible, est la modalité de traitement de prédilection de l'insuffisance rénale terminale, et ce, même chez les individus plus âgés[36]. Afin d'éviter le rejet et de prolonger la survie du greffon, une thérapie immunosuppressive à long terme est nécessaire. La transplantation rénale atténue le risque d'événements et de mortalité cardiovasculaires en plus de permettre une meilleure qualité de vie comparativement aux traitements de dialyse[37]. Malgré tout, le risque ajusté de mortalité ou d'événements cardiovasculaires majeurs demeure plus élevé (6.4%) chez les greffés rénaux par rapport à la population générale[38].

1.5 Risque d'évènements majeurs

1.5.1 Progression selon les stades

Le risque relatif d'évènements majeurs, incluant la progression de la maladie rénale, l'atteinte du stade terminal et la mortalité (cardiovasculaire et toutes causes), s'accroît considérablement avec la perte de la fonction rénale et la sévérité de l'albuminurie (Figure 1.5)[39]. Une transition vers un risque accru d'événements s'opère à partir du stade 3 de la

maladie rénale chronique, où le risque à l'intérieur de ce stade diffère selon un seuil de 45 mL/min/1.73m², soit entre le stade 3a et 3b.

				Albuminuria stages, description, and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimum and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
GFR stages, description, and range (mL/min per 1.73m ²)	G1	High and optimum	>105					
			90-104					
	G2	Mild	75-89					
			60-74					
	G3a	Mild-moderate	45-59					
	G3b	Moderate-severe	30-44					
	G4	Severe	15-29					
	G5	Kidney failure	<15					

Figure 1.5. Risque relatif d'événements majeurs selon le stade de maladie rénale et l'albuminurie. Les événements majeurs considérés sont la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire, l'insuffisance rénale traitée par dialyse, l'insuffisance rénale aiguë et la progression de la maladie rénale. GFR signifie débit de filtration glomérulaire (*glomerular filtration rate*). Figure reproduite de [39] avec permission.

Outre par une protéinurie élevée, la détérioration de la fonction rénale s'accroît par une pression artérielle élevée, un mauvais contrôle glycémique, possiblement par une dyslipidémie et le tabagisme[40]. En fait, le diabète et les troubles rénovasculaires (y compris l'hypertension artérielle) représentent les deux principales causes d'insuffisance rénale terminale, soit respectivement environ 38% et 15% de l'incidence au Canada[3]. Toutefois, peu d'individus avec une maladie rénale évolueront vers le stade terminal. L'âge avancé des patients lors de l'apparition de la majorité des maladies rénales, le faible déclin de la fonction rénale et le haut taux de mortalité d'origine cardiovasculaire expliquent ce constat[40].

1.5.2 Mortalité cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en insuffisance rénale terminale, et représentent approximativement 40% des décès des patients en dialyse[41]. Le risque de mortalité cardiovasculaire est au moins 10 fois plus élevé chez les dialysés que

dans la population générale, et l'écart est bien plus grand dans la catégorie d'âge la plus basse, où le risque est de plus de 100 fois supérieur (Figure 1.6).

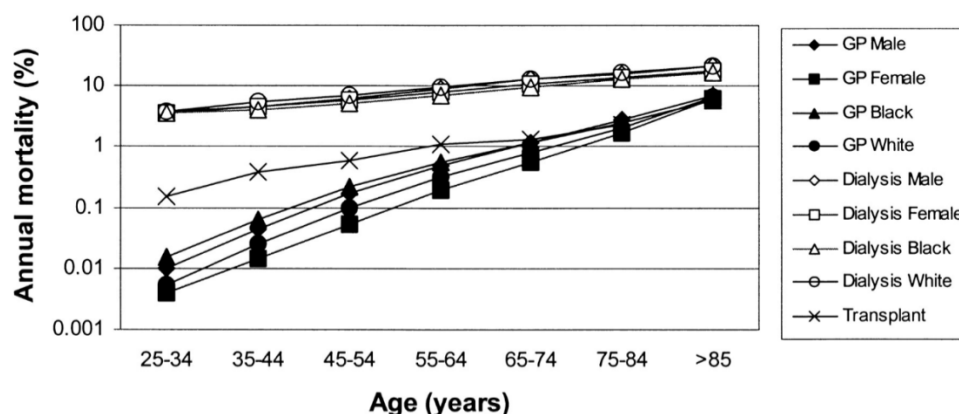


Figure 1.6. Mortalité cardiovasculaire annuelle (décès résultant d'arythmies, maladie coronarienne, arrêt cardiaque, cardiomyopathie, infarctus du myocarde et œdème pulmonaire) **de la population générale (GP) des États-Unis d'Amérique comparée aux patients en insuffisance rénale terminale**, dialysés (*Dialysis*) ou transplantés (*Transplant*), selon le groupe d'âge, le sexe (*Male*: Homme, *Female*: Femme) et la race (*Black*: Afro-Américain, *White*: Caucasiens). Données de 1993-1996. Reproduite de [42, 43] avec permission.

1.5.2.1 Facteurs de risque généraux

Près de 70% des patients en insuffisance rénale terminale ont une forme de maladie cardiovasculaire[41], manifestée soit par des arythmies, des signes de maladie vasculaire, une cardiomyopathie ou une dysfonction valvulaire. Cette grande prévalence peut s'expliquer par la coexistence de facteurs de risque traditionnels ainsi que de nombreux autres facteurs de risque spécifiques ou accentués en insuffisance rénale terminale (Tableau 1.2). Une épidémiologie inverse (paradoxe) a été décrite dans cette population, de sorte que le faible poids[44-46], les faibles concentrations de créatinine[47, 48] et de faibles pressions artérielles[49, 50] sont associés à un risque accru de mortalité. Par ailleurs, l'importance de la correction de la dyslipidémie est plutôt mitigée concernant le risque cardiovasculaire des patients[51, 52]. Toutefois, cette épidémiologie inverse ne signifie pas que la pathophysiologie est différente en insuffisance rénale terminale, mais probablement que d'autres facteurs surajoutés ont une importance plus grande à court et moyen termes.

Tableau 1.2. Facteurs de risque cardiovasculaire de l'insuffisance rénale terminale

Traditionnels	Spécifiques	Épidémiologie inverse
Âge	Surcharge liquidienne	Obésité
Hypertension	Toxines urémiques	Dyslipidémie
Diabète	Désordres électrolytiques	Taux de créatinine
Tabagisme	Anomalies du métabolisme minéral osseux	Pression artérielle
Sédentarité	Inflammation	
Histoire familiale	Stress oxydatif	
	Malnutrition	
	Hyperactivité du système sympathique	
	Albuminurie	

1.5.2.2 Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique

Dans la maladie rénale chronique, les désordres du métabolisme minéral osseux ont un rôle majeur au niveau de l'étiologie et la progression des maladies cardiovasculaires. En effet, la maladie rénale chronique est caractérisée par des altérations de la composition et de la structure de l'os, ainsi que des calcifications au niveau des vaisseaux et des tissus mous. Ce syndrome, connu sous le terme «*TMO-MRC*» (Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique)[53] révèle l'existence d'un *crosstalk* complexe entre les os et les artères. Entre autres, des associations ont été observées entre une faible densité minérale osseuse, un remodelage osseux inadéquat (faible ou élevé) et des calcifications vasculaires au niveau des artères coronaires et des artères fémorales[54, 55].

1.5.2.2.1 Désordres du métabolisme minéral osseux

La perte de la fonction rénale (i.e du nombre de néphrons fonctionnels) engendre une rétention de phosphore à l'origine de l'excès de production de l'hormone parathyroïdienne [PTH], soit l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale[56, 57]. L'hyperphosphatémie stimule aussi la production du facteur de croissance des fibroblastes 23 (*FGF-23*), un joueur central dans l'homéostasie du phosphore, et donc de l'excrétion du phosphore au niveau rénal, du stockage du phosphore dans l'os et de l'absorption intestinale du phosphore alimentaire[58]. En effet, le *FGF-23*, produit par les ostéocytes et les ostéoblastes, diminue la réabsorption du phosphore au niveau rénal[59], inhiberait la

production de PTH par les glandes parathyroïdes[60] et diminue les concentrations de calcitriol (vitamine D) en inhibant directement et indirectement l'enzyme qui la rend active, la 1-alpha hydroxylase[61]. Conséquemment, un déficit en calcitriol survient, menant à une réduction de l'absorption du phosphore et du calcium, qui combinée à une diminution de la réabsorption du calcium au niveau rénal, mènerait aussi à une tendance ++ été associés aux calcifications vasculaires et à un risque accru de mortalité[60, 62-69].

1.5.2.3 Artériosclérose

La perte de la distensibilité artérielle, soit l'artériosclérose, est fortement associée aux événements cardiovasculaires ainsi qu'à la mortalité[70, 71]. L'artériosclérose a un effet important sur la fonction artérielle et le flot sanguin. Il est important de différencier l'artériosclérose de la maladie athérosclérotique qui, connue depuis des millénaires, est associée à des dépôts de lipides (plaque) au niveau de la paroi artérielle et à un épaississement de l'intima causant ultimement thrombose et sténose artérielle[72]. La perte de la distensibilité de la paroi artérielle est plutôt engendrée par des altérations au niveau de la tunique intermédiaire de la paroi, la média, et représente un phénomène normal relié au vieillissement vasculaire[73]. Le stress mécanique répétitif (fréquence cardiaque, pression artérielle) cause une «fatigue» du matériau créant une fragmentation et une calcification des lamelles d'élastines, une accumulation de collagène au niveau de la matrice extracellulaire et une hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires[73, 74]. Toutefois, la diminution de la distensibilité artérielle est accélérée dans des conditions pathologiques telles que le diabète et l'hypertension artérielle[75-78], mais particulièrement dans la maladie rénale chronique[79] où les mécanismes précis à l'origine du vieillissement artériel prématuré ne sont que peu connus.

1.6 Conclusion

En résumé, les reins sont des organes sécrétoires notables et particulièrement sensibles à la pression et au flot sanguin. Conséquemment, un désordre du métabolisme minéral et osseux survient avec la perte de la fonction rénale, qui combiné avec la perte prématurée de la distensibilité de la paroi artérielle, explique en partie le risque accru de morbidité et de

mortalité cardiovasculaire. La population en insuffisance rénale terminale, par ses nombreuses comorbidités et son état de santé fragilisé, représente un modèle humain de vieillissement vasculaire accéléré pour lequel les mécanismes précis ne sont que peu connus.

Chapitre 2

Le système artériel

2.1 Mise en contexte

Le système vasculaire est un circuit fermé à plusieurs branches, qui d'un point de vue un peu simpliste, permet la circulation du sang et d'une panoplie de molécules, médiateurs, gaz, nutriments ainsi que de déchets du cœur à la microcirculation, d'un organe à un autre. Toutefois, gare à se méprendre sur la complexité de ce système qui ne peut être considéré comme une suite de vulgaires tuyaux. Particulièrement en ce qui a trait au système artériel, dont les fonctions, structures et composantes en font un matériel bien vivant ayant un potentiel d'adaptation modulé par son milieu. Ces adaptations ont des conséquences réelles sur la capacité de transport du sang, mais aussi sur les pressions artérielles qui y sont associées. D'ailleurs, la mesure de la pression artérielle a pris une importance considérable au cours du dernier siècle, en partie parce qu'il a été imaginé que l'on pouvait déduire le flot sanguin par l'étude des pressions[73]. Il s'avère que la mesure de la pression artérielle, par manomètre, est bien plus facile à obtenir que celle du flot. Malgré tout, les organes n'ont pas besoin de pression, mais bien d'un flot. Le flot sanguin et la pression sont deux réalités distinctes qui s'entremêlent, chacune influençant l'autre, mais tout en étant souvent confondues. Une meilleure compréhension de cette relation flot/pression peut être obtenue par l'étude des propriétés mécaniques des artères, globalement par la compliance artérielle.

Ce chapitre a pour objectif de décrire les composantes du système artériel et leurs fonctions, de définir la compliance artérielle par les propriétés mécaniques des artères et d'identifier les mécanismes menant au remodelage artériel relatif au vieillissement et à l'exposition à certaines conditions pathologiques.

2.2 Structure et composantes

2.2.1 Architecture commune

À l'exception des capillaires, l'architecture artérielle suit relativement le même modèle dans tout l'arbre artériel. La paroi d'une artère est généralement composée de trois différentes couches (tuniques) concentriques qui se superposent, soit l'intima, la média et l'adventice (Figure 2.1)[80]. Chacune de ces tuniques est caractérisée par la prépondérance d'un type cellulaire particulier, respectivement les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) et les fibroblastes, rendant ces tuniques tout à fait distinctes. Ces cellules sont ancrées à une matrice extracellulaire, un tissu conjonctif dont les fibres de collagène et d'élastine constituent les principales protéines. Les interactions entre la matrice extracellulaire et les cellules sont nécessaires au maintien de l'intégrité de la paroi, permettant de contrer les forces mécaniques et d'assurer la régulation cellulaire (induction, définition et stabilisation des phénotypes)[81].

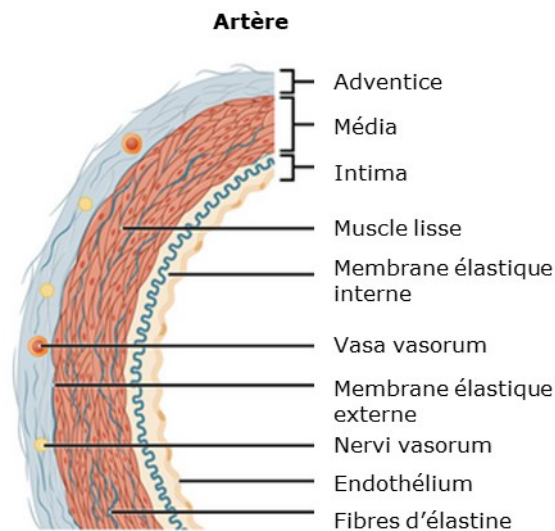


Figure 2.1. Tuniques de la paroi artérielle et leurs composantes. Adaptée et traduite de <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/20-1-structure-and-function-of-blood-vessels/> [Creative Commons Attribution License 4.0](#)

2.2.1.1 Intima

L'intima représente la partie interne de la paroi artérielle en contact direct avec le sang et les constituants en circulation. Elle est composée d'une couche unique de cellules endothéliales, apposées sur une fine membrane basale qui relie l'endothélium à un tissu conjonctif aréolé, la lame élastique interne[81]. L'endothélium est un tissu multifonctionnel

hautement actif, qui participe au transport transendothélial de substrats, à l'adhésion des cellules sanguines (ex.: cellules immunitaires) et à la coagulation[82, 83]. De plus, l'endothélium influence l'activité des VSMC par la synthèse de substances vasoactives avec des effets soit vasodilatateurs (oxyde nitrique, prostacycline, peptide natriurétique, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium), soit vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane A₂, prostaglandine H₂)[82, 84]. Quoique le rôle de l'intima est particulièrement important dans l'inflammation et l'athérosclérose, l'intima ne contribue que minimalement aux propriétés mécaniques des grandes artères[81].

2.2.1.2 Média

La média, la tunique intermédiaire, consiste essentiellement en de multiples couches de VSMC, dont la quantité augmente avec la tension circonférentielle exercée sur la paroi artérielle[85]. Typiquement décrites comme étant orientées de manière strictement circonférentielle, d'autres études suggèrent plutôt un arrangement hélicoïdal plus ou moins prédominant des VSMC[86, 87]. De par cet arrangement, la contraction des VSMC permet la modulation du tonus vasculaire et du diamètre des plus petits vaisseaux. Les VSMC ont donc un rôle significatif dans le maintien de la force mécanique circonférentielle de la paroi artérielle et dans la régulation de la pression artérielle[88]. Une mince part de VSMC, situés à la limite de l'endothélium ou de l'adventice, est plutôt orientée longitudinalement et pourrait contribuer partiellement à la réponse artérielle axiale[89]. Les VSMC sont supportées par un réseau complexe de collagène et d'élastine, nommé unités médiales lamellaires, également orientées de façon à supporter le stress circonférentiel pulsatile[90]. Dans les grandes artères, une lame élastique externe sépare la média de l'adventice.

2.2.1.3 Adventice

La tunique externe de la paroi artérielle, l'adventice, est un tissu conjonctif principalement composé de fibres de collagène, d'élastine ainsi que de fibroblastes[91]. Cette couche est plutôt diffuse puisqu'elle se mélange aux tissus environnants, assurant une sorte d'ancrage pour maintenir l'artère en place. Cette tunique offre une certaine rigidité protégeant contre la rupture de la paroi à de fortes pressions[92]. L'adventice a également les fonctions de «nourrir» les cellules de la paroi artérielle trop éloignée de la lumière artérielle et de les

innervé, par ses vasa et nervi vasorum. Le nervi vasorum permet le maintien adéquat du tonus des VSMC dans la média et participe donc à la régulation de la pression artérielle[93, 94].

2.2.2 Microcirculation

La microcirculation représente la composante la plus «périphérique» du système artériel et est composée de petites artères, d'artérioles et du réseau capillaire. Ses principales fonctions sont de réguler la perfusion des organes, ainsi que d'optimiser le transfert des métabolites et des gaz entre le sang artériel et le milieu extracellulaire[80]. Ces échanges sont favorisés au niveau des capillaires, un réseau de fins vaisseaux (0.5-1.0 μm de diamètre) composés d'endothélium. Toutefois, le flot au niveau des capillaires est modulé par les petites artères (100-300 μm de diamètre) et les artérioles (<100 μm de diamètre) situées en amont. L'autorégulation du diamètre de ces artères résistives est possible par les propriétés myogéniques des VSMC. Le tonus myogénique sert de constriction de base à laquelle différents signaux provenant de neurotransmetteurs, de substances dérivées de l'endothélium, de métabolites locaux et d'ions agiront afin d'augmenter la vasoconstriction ou au contraire stimuler la vasodilatation[80]. Les VSMC peuvent aussi réagir aux variations de pression (pression pulsée) en stimulant leur réponse myogénique, un mécanisme non dépendant de l'endothélium[95]. Ainsi, les VSMC réagissent à la pression en diminuant le diamètre artériel (vasoconstriction), tandis que leur tonus sera relâché en cas d'augmentation du flot sanguin (*forces de cisaillement*, vasodilatation)[96]. Les petites artères et les artérioles sont considérées comme les principales responsables de la résistance périphérique au flot et de la régulation de la pression artérielle moyenne.

2.2.3 Macrocirculation

La macrocirculation inclut bien évidemment les artères de plus gros diamètre et représente le principal intérêt de cette thèse. Les artères de la macrocirculation diffèrent énormément en regard de leur géométrie et de la proportion des différentes composantes de leur structure. En effet, l'architecture et la composition de la paroi ainsi que l'épaisseur de l'intima-média sont normalement déterminées par le stress imposé par le flot sanguin et la pression[97]. Globalement, les artères centrales (près du cœur) ont un plus grand calibre,

leur paroi est plus épaisse, mais aussi plus élastique. Au contraire, plus on s'éloigne du cœur, plus le diamètre rétrécit, plus la quantité de tissu élastique diminue et plus la composante musculaire au niveau de la média prédomine. Cette transition s'effectue graduellement, soit au sein de la même artère (dont la forme est dite en fuseau) ou d'une ramification à une autre. On distingue alors deux sous-types d'artères, soit les artères élastiques (centrales) et les artères à prédominance musculaire (périphériques) (Figure 2.2).

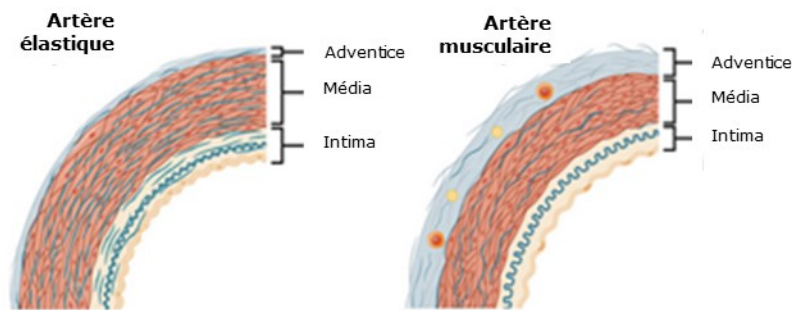


Figure 2.2. Composantes de la paroi artérielle d'une artère élastique et d'une artère musculaire.
Adaptée et traduite de <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/20-1-structure-and-function-of-blood-vessels/> [Creative Commons Attribution License 4.0](#)

2.2.3.1 Artères élastiques

Les artères élastiques typiques, prenons comme exemples l'aorte (thoracique, abdominale), les carotides et les artères iliaques proximales, ont généralement un diamètre supérieur à 5.0 mm. Les artères élastiques contiennent principalement des lames élastiques et des VSMC et relativement peu de collagène. Toutefois, ces proportions divergent considérablement en se distançant du cœur. Ainsi, le ratio élastine/collagène est le plus élevé au niveau de la crosse aortique, tend à s'inverser dans la partie haute de l'abdomen pour obtenir une part de collagène plus importante dans la partie distale de l'aorte[98, 99]. En ce qui concerne les VSMC, leur phénotype mécanique tend à changer selon les forces mécaniques auxquelles elles sont soumises et leurs interactions avec la matrice extracellulaire[100-102]. Par exemple, les VSMC de l'aorte thoracique seraient moins rigides que celles des artères rénales. De plus, la rigidité des VSMC est associée aux vaisseaux avec un fort pourcentage en élastine et une importante proportion de matrice extracellulaire[100].

L'aorte est soumise à de grandes fluctuations de flot (et de pression...), engendrées par la nature cyclique de la contraction ventriculaire. Sa fonction la plus spécifique est celle de **capacitance**, soit d'emmagasiner une partie du volume sanguin propulsé lors de la systole qui sera redistribuée durant la diastole. Cette fonction est possible par la compliance de la paroi artérielle, qui permet d'amortir les fluctuations du flot pour permettre d'obtenir un flot quasi continu à l'entrée de la microcirculation et des organes.

La deuxième fonction des artères élastiques est d'acheminer le sang aux artères de plus petit calibre jusqu'à la microcirculation. Évidemment, ce rôle de **conductance** est limité en présence de plaques d'athérome et de sténose artérielle.

2.2.3.2 Artères musculaires

La transition entre les artères élastiques et les artères musculaires n'est pas franche, mais plutôt diffuse. Les artères musculaires ont un contenu en élastine diminué et un pourcentage de VSMC et de collagène augmenté au niveau de la média[100]. Ces artères ont un calibre qui varie entre 0.1 mm et 10 mm de diamètre et sont représentées, entre autres, par les artères brachiale, radiale, fémorale et pédieuse. Leur mécanique artérielle est hautement modulée par les VSMC, et ont donc un potentiel important de vasodilatation et de vasoconstriction. Leur principale fonction est de distribuer le sang (**conductance**) vers les plus petites artères.

2.3 Compliance artérielle

2.3.1 Modèle de Windkessel

Weber EH (1827) a probablement été le premier à comparer la capacité de dilatation des artères à la chambre d'air des réservoirs (*Windkessel*, en allemand) autrefois utilisés dans les systèmes de pompage des pompiers du 18^e siècle[103]. À l'époque, cette chambre d'air dans le réservoir permettait d'obtenir un débit d'eau continu à la sortie de la lance malgré l'intermittence du pompage de l'eau (Figure 2.3). Dans le contexte artériel, l'effet Windkessel est expliqué par la compliance artérielle. La paroi artérielle accommode une partie du volume éjecté durant la systole par l'augmentation de son diamètre. Cette

déformation, de nature élastique, permet de redistribuer l'énergie durant la diastole, en ramenant l'artère à son diamètre initial.

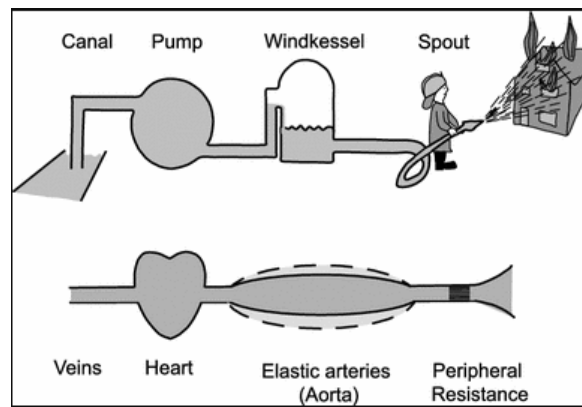


Figure 2.3. Concept de Windkessel. Image originale tirée de [103] avec permission.

À l'origine, le modèle de Windkessel était un modèle de compliance simple qui décrivait, avec une analogie au circuit électrique, l'ensemble du système artériel en termes de relation flot-pression à l'entrée du système (aorte). Le modèle s'est peaufiné avec l'apport de Otto Frank qui développa le modèle à 2-éléments (compliance et résistance) et ensuite de Nicolaas Westerhof qui ajouta au modèle l'impédance caractéristique de l'aorte (rigidité) (modèle à 3-éléments)[103]. Malgré que ces derniers modèles modélisent bien la diminution exponentielle de la pression durant la diastole, soit suite à la fermeture de la valve aortique, même le modèle à 3-éléments ne parvient pas encore à expliquer correctement les fluctuations de la pression en systole[104, 105]. En effet, les composantes de ce modèle ne peuvent être calculées qu'en absence de réflexion des ondes de pression, phénomène affectant particulièrement la période systolique. Quoique ce modèle soit une simplification de la réalité, ses composantes nous aident à mieux comprendre la fonction artérielle. Il est désormais implicite que la résistance périphérique, la compliance artérielle totale et l'impédance caractéristique de l'aorte ont un rôle majeur dans l'hypertension.

Le modèle de Windkessel a été quelque peu abandonné jusqu'à récemment puisqu'il ne permet pas d'étudier l'effet de la propagation des ondes de pression sur le flot sanguin, et donc la relation flot/pression d'une artère située de façon distale par rapport à l'aorte (Chapitre 3). Malgré tout, le modèle de Windkessel met en lumière l'importance de la

compliance artérielle, d'où la relation flot/pression s'explique par les propriétés viscoélastiques des artères.

2.3.2 Comportement viscoélastique

2.3.2.1 Viscosité

Quoique la viscosité de la paroi ait été moins étudiée que l'élasticité, son rôle en ce qui a trait à la dissipation de l'énergie (pression) à l'intérieur de l'arbre artériel est non négligeable. Cet effet dissipateur contraste avec la propriété élastique de la paroi, qui tel que mentionné plus tôt, permet de redistribuer en totalité l'énergie accumulée. La propriété visqueuse de la paroi artérielle explique principalement le diamètre légèrement augmenté d'une artère en diastole comparativement en systole, malgré une pression similaire. Ce cycle d'hystérésis, observable durant un cycle cardiaque, est représenté à la Figure 2.4[106].

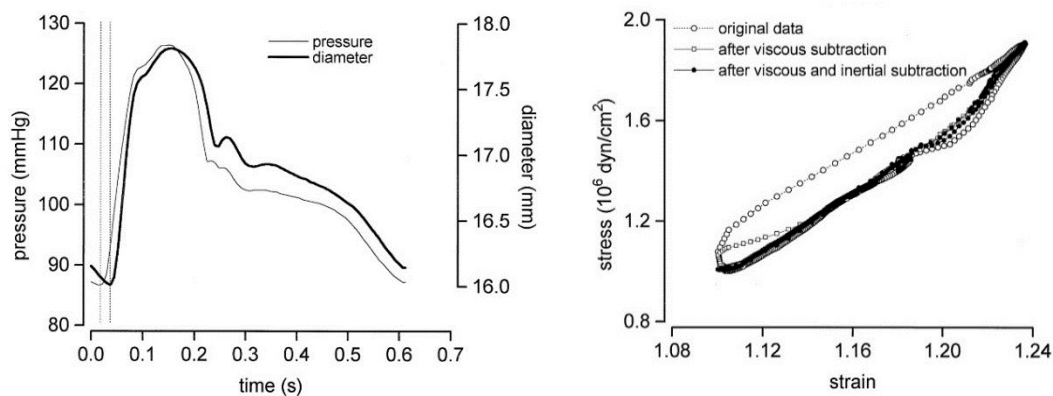


Figure 2.4. Effet de la viscosité artérielle. À gauche, l'augmentation initiale du diamètre est retardée en raison de l'inertie, et partiellement maintenue durant la diastole par la viscosité de la paroi. À droite, la relation force-déformation de l'aorte impliquant les propriétés d'élasticité, de viscosité et d'inertie, à l'origine du cycle d'hystérésis. Adaptée de [106] avec permission.

La propriété visqueuse de la paroi artérielle est associée au tonus et à la quantité de VSMC, tout comme à l'amplitude et à la fréquence du stress pulsatile[107]. Ainsi, il va de soi que l'effet de la viscosité est plus important dans les artères musculaires qu'au niveau de l'aorte, mais aussi dans des conditions associées à un épaississement de la média, telle

que l'hypertension[108-110]. Il semble que cette viscosité par les VSMC participe au maintien de l'intégrité de la paroi en atténuant les dommages mécaniques engendrés par les hautes fréquences de pression[106, 109, 111].

2.3.2.2 Élasticité

Lorsque les effets de la viscosité et de l'inertie ont été soustraits de la courbe de force/déformation (Figure 2.4, droite), il est possible d'extirper le comportement élastique «pur» de l'artère. L'effet de l'inertie ne sera pas détaillé dans cet ouvrage compte tenu de sa moindre importance dans le comportement artériel. Alors, l'élasticité définit la capacité de la paroi artérielle à se déformer et à retrouver sa forme dès le retrait de la pression, sans aucun décalage dans le temps. Cette propriété de réversibilité de la déformation a été extensivement étudiée puisqu'elle participe au transfert de l'énergie entre la paroi artérielle et le flot sanguin[73]. C'est grâce à cette élasticité (ou relation force-déformation globale) que la rigidité intrinsèque de la paroi artérielle peut être obtenue.

2.4 Rigidité de la paroi artérielle

2.4.1 Module d'élasticité

En terme général, l'élasticité d'un matériau est exprimée par la relation entre un stress uniaxial, ici la pression, et le *strain* (déformation) dans ce même axe. Le ratio de cette relation, qui est l'équivalent de la pente d'une régression linéaire, se nomme le module d'élasticité (module de Young, E), tel que défini par l'équation suivante :

$$\text{Module de Young : } E = \frac{\Delta \text{ stress}}{\Delta \text{ strain}} = \frac{\Delta \text{ pression}}{\Delta \text{ diamètre}}$$

Ainsi, le module de Young est une constante qui décrit la rigidité du matériau dans un axe précis. Plus la valeur est élevée, plus le matériau est rigide et donc moins la déformation sera grande pour une même pression. Les matériaux biologiques, tels que les artères, sont anisotropes, c'est-à-dire qu'ils ne se comportent pas de la même façon dans chacun de leurs axes. En d'autres termes, le E n'aura pas la même valeur pour la déformation longitudinale, radiale et circonférentielle.

2.4.1.1 Axe longitudinal

En permanence, une tension longitudinale (axiale) est appliquée sur les artères par l'assemblage bout à bout des artères et par l'ancrage de l'adventice aux tissus environnants. Ainsi, lorsqu'un segment de l'aorte thoracique est disséqué, il peut rétrécir jusqu'à 50%[73, 112]. Quoique cette force soit possible à mesurer, son rôle physiologique serait considéré mineur. Exception faite de l'aorte ascendante, où la partie proximale se fait étirer par le mouvement de l'anneau aortique vers l'apex suite à la contraction du ventricule gauche[113]. Ainsi, la rigidité longitudinale de l'aorte proximale augmenterait le travail de contraction du ventricule gauche (masse ventricule gauche) indépendamment de la pression artérielle, mais pourrait favoriser le remplissage diastolique par le retour élastique, du moins chez les hommes[114].

2.4.1.2 Axe radial

La force radiale est une force importante de type compressive, appliquée entre la lumière et l'extérieur de l'artère, qui aurait l'effet d'écraser la paroi artérielle. Toutefois, la paroi artérielle étant composée d'eau, un liquide dit incompressible, la déformation radiale est négligeable. Ainsi, la paroi artérielle est, elle aussi, considérée incompressible[115]. Cette notion est importante puisqu'elle explique que tout changement de diamètre de l'artère en fonction des forces longitudinales ou circonférentielles n'entraînera pas de changement de volume de la paroi. Autrement dit, si le diamètre augmente ou que l'artère s'allonge, l'épaisseur de la paroi diminue.

2.4.1.3 Axe circonférentiel

La force circonférentielle est une force tangentielle, soit perpendiculaire autant à l'axe radial que longitudinal. Même en l'absence de pression, un stress résiduel permet le maintien de la forme cylindrique de l'artère. Ainsi, l'équation de Lamé ($\tau = PR/h$, selon la loi de Laplace) stipule que la force circonférentielle est plus élevée lorsque la pression est élevée, le diamètre de l'artère est grand et la paroi artérielle est mince. La déformation circonférentielle à l'intérieur d'un cycle cardiaque est plus grande au niveau des artères élastiques (environ 10%) et diminue en s'éloignant du cœur. Les propriétés mécaniques des constituants de la média sont les principales responsables de la gestion du stress

circconférentiel. Toutefois, l'adventice de par sa rigidité, protège les couches internes contre les pressions extrêmes, et donc d'une dilatation excessive pouvant engendrer leur fracture[116].

2.4.2 Relation pression/diamètre

Par convention, seule la relation force/déformation circconférentielle est considérée pour déterminer la rigidité intrinsèque de la paroi artérielle. Toutefois, l'interprétation du module d'élasticité dans le contexte artériel n'est pas tout à fait appropriée puisque la relation pression/déformation n'est pas linéaire, mais plutôt curvilinéaire. De sorte que, pour un même changement de pression, la déformation sera plus faible si l'artère est déjà dilatée. Cette relation de base en «deux phases» à des pressions physiologiques résulte de l'organisation de l'élastine et du collagène de la média, et donc du transfert entre les propriétés mécaniques passives des fibres d'élastine à celles du collagène. En effet, les fibres d'élastine supportent la charge à de basses pressions, tandis que les fibres de collagène plus rigides sont surtout sollicitées à des pressions plus élevées[117, 118]. Ainsi, une plus grande variation de pression est nécessaire pour obtenir un même changement de diamètre (Figure 2.5).

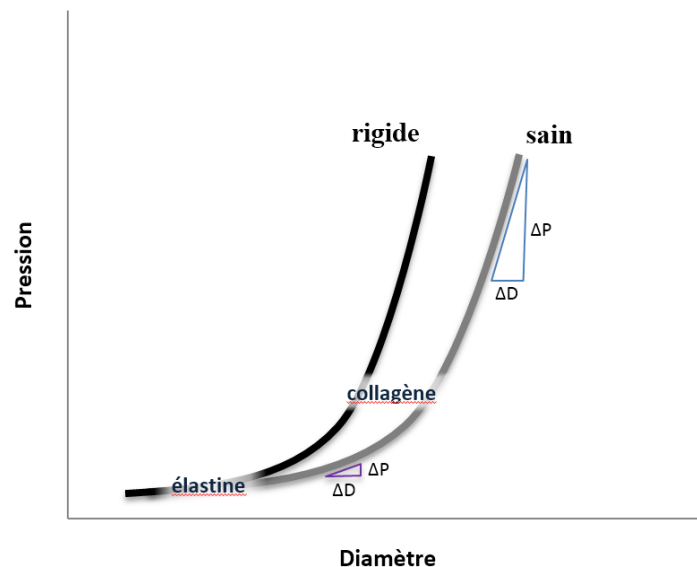


Figure 2.5. Courbes de la relation diamètre-pression. ΔD : changement de diamètre, ΔP : changement de pression.

La relation pression-diamètre varie grandement entre individus en raison des différences génétiques et du remodelage artériel associé à certaines conditions pathologiques. De plus, une courbe plus prononcée dans la relation pression-diamètre (Figure 2.5) est observable chez les individus âgés par rapport à des individus jeunes, ce qui est partiellement explicable par la «fatigue du matériau» engendrée par le stress répété, la fibrose vasculaire et les altérations des lamelles d'élastine[119-122]. Cette courbe est également influencée par le tonus des VSMC; leur contraction rend généralement la paroi plus rigide, déplaçant la courbe vers le haut[123, 124].

2.4.3 La rigidité de la paroi est-elle synonyme de compliance?

La rigidité de la paroi artérielle affecte la compliance d'un vaisseau, de sorte qu'à diamètre égal, une artère rigide aura une compliance diminuée comparativement à une artère souple. Toutefois, la compliance réfère à l'acceptation dans la lumière artérielle d'un certain volume supplémentaire de sang. Ainsi, pour un même changement de pression, une artère de plus gros diamètre, même si elle se distend moins de par sa plus grande rigidité, peut avoir une compliance artérielle similaire ou augmentée par rapport à une artère souple de plus petit calibre. D'autre part, une augmentation de la compliance artérielle secondaire à une intervention (hyperémie, agents vasodilatateurs) peut survenir conjointement avec une diminution, une augmentation ou même aucun changement au niveau de la rigidité de la paroi artérielle[125]. Cet effet disparate est explicable par l'arrangement des VSMC avec la matrice extracellulaire. D'une part, la rigidité peut diminuer par la relaxation des VSMC, en enlevant de la tension sur les fibres de collagène auxquelles les VSMC sont liées en série. D'un autre côté, la relaxation des VSMC peut engager les fibres d'élastine et de collagène disposées en parallèle, ce qui aura pour effet d'augmenter la rigidité de la paroi[73].

2.4.4 Mesure de la rigidité locale

La rigidité d'une section spécifique d'une artère peut être obtenue par des techniques non invasives et par des mesures quantifiables de la géométrie et de la mécanique de la paroi artérielle. La méthode de référence est réalisée par acquisition de signaux de radiofréquences (RF) de type ultrasons obtenus par échotracking standard [126, 127]. Cette imagerie haute résolution permet, entre autres, de mesurer le diamètre, la distension (hausse

du diamètre associée à la systole) et l'épaisseur de l'intima-média (IMT). La mesure peut s'effectuer sur toutes les grandes artères superficielles, principalement les carotides communes et la fémorale pour lesquelles des valeurs de référence sont disponibles[128, 129], mais aussi les artères brachiale et radiale.

2.4.4.1 Paramètres généraux

Le Tableau 2.1 décrit les principaux termes utilisés pour décrire la biomécanique artérielle et les propriétés élastiques de l'artère et de sa paroi. Ces paramètres nécessitent simplement une mesure de la géométrie artérielle, mais ont toutefois le défaut d'être purement dépendants de la pression artérielle au moment de la mesure. L'idéal est donc de les comparer dans des conditions isobariques, soit souvent avec une valeur de référence de 100 mm Hg.

Tableau 2.1. Terminologie des propriétés mécaniques artérielles [127]

Paramètres	Formules	Unités	Définitions
Compliance (<i>cross-sectional compliance coefficient</i>)	$C = \frac{\Delta A}{\Delta P}$	m ² ·kPa ⁻¹	Augmentation absolue de l'aire de la lumière artérielle durant la systole par unité de pression
Distensibilité (<i>cross-sectional distensibility coefficient</i>)	$D = \frac{(\Delta A/A)}{\Delta P}$	kPa ⁻¹	Augmentation relative de l'aire de la lumière artérielle durant la systole par unité de pression
Module élastique de Peterson	$E_p = \frac{\Delta P}{(\Delta A/A)}$	kPa	Inverse de la distensibilité. Changement de pression induisant une augmentation relative de l'aire de la lumière artérielle
Module élastique incrémentiel	$E_{inc} = \frac{3(1 + \frac{A}{WC SA})}{D}$	kPa	Rigidité intrinsèque de la paroi artérielle

WCSA : *wall cross-sectional area* (aire de la paroi intima-média)

2.4.4.2 Paramètre de rigidité β

Afin d'éviter le problème de dépendance à la pression, Hayashi[130] proposa le paramètre de rigidité β (β₀), un paramètre de rigidité indépendant de la pression artérielle au moment de la mesure. Après avoir standardisé la relation pression-déformation avec une pression de référence (ex. :100 mm Hg) et le diamètre correspondant (Figure 2.6, section de gauche),

une transformation par le logarithme naturel est appliquée à la pression afin d'obtenir une association linéaire, prenant la forme de $\ln(P/P_s) = \beta(D/D_s - 1)$ (Figure 2.6, section de droite).

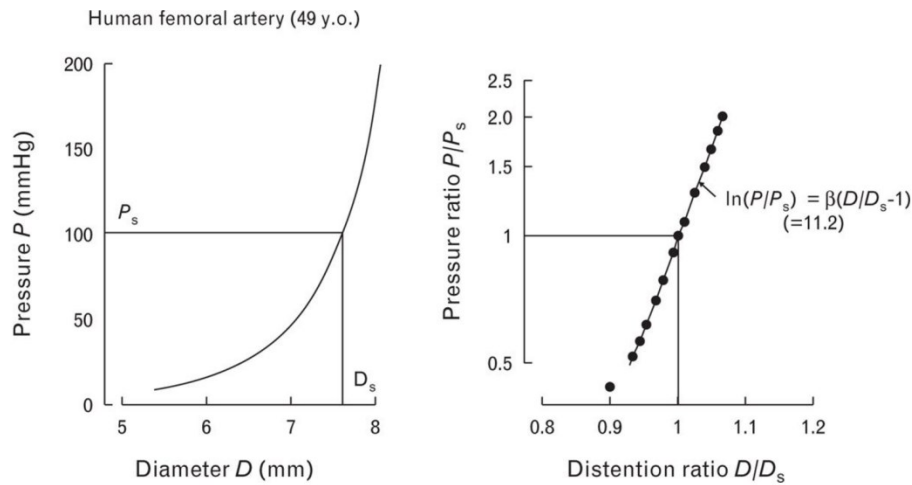


Figure 2.6. Développement du paramètre de rigidité β (β_0). Figure reproduite de [131] avec permission.

Le β_0 est alors la pente de cette relation semi-logarithmique. Toutefois, il semble que cette équation ne s'ajuste pas bien à la relation pression-diamètre en dessous et au-dessus des pressions physiologiques ou lorsque les artères sont en vasoconstriction due à une forte activité des VSMC[131]. La technique de mesure est également plus complexe.

2.5 Remodelage artériel

Différents changements au niveau de la structure et de la mécanique artérielle surviennent normalement avec l'âge ou de façon précoce en réponse à l'exposition à certaines conditions pathologiques. Les manifestations de remodelage vasculaire diffèrent selon le type d'artère ou la localisation sur le vaisseau selon les forces de cisaillement (*shear stress*) ainsi que les forces tensile, pulsatile et circonférentielle appliquées sur la paroi. L'adaptation de la paroi artérielle vise à contrer adéquatement ces stimuli mécaniques et hémodynamiques en modifiant sa géométrie, sa structure et ses propriétés[73]. Initialement, la progression de la rigidité artérielle a été attribuée en majeure partie aux altérations de la matrice extracellulaire et donc de la rigidité passive de ces constituants. Toutefois, un travail énorme a permis de mettre en lumière le rôle émergent des VSMC dans ce

processus. Ainsi, les déterminants de la rigidité artérielle sont passés des propriétés mécaniques de l'élastine et du collagène aux protéines régulant le tonus des VSMC, les interactions entre les VSMC et la matrice extracellulaire ainsi que la rigidité des VSMC[132, 133].

2.5.1 Altérations au niveau de la macrocirculation

Généralement, au niveau des gros vaisseaux centraux et périphériques, la paroi s'épaissit et le diamètre artériel augmente[129, 134-138]. Les pressions élevées distendent la paroi, augmentant le stress circonférentiel. Si ce stress est chronique, la paroi artérielle «s'adapte» en s'épaississant, diminuant le stress selon la loi de Lamé[97]. L'augmentation des forces de cisaillements par une augmentation du flot sanguin serait le principal déterminant de la hausse du diamètre artériel[139]. Comme les forces de cisaillement sont inversement reliées au diamètre de l'artère élevé au cube ($\tau = \frac{4\mu Q}{\pi D^3}$), un petit changement de diamètre exerce un large effet sur le stress. Malgré tout, en cas de rigidité de la paroi, l'augmentation du diamètre artériel peut être avantageuse puisqu'elle permet de maintenir un certain niveau de compliance artérielle.

La Figure 2.7 schématise les principaux mécanismes impliqués dans le remodelage, incluant la prolifération et la différenciation des VSMC, la dégradation des fibres d'élastine ainsi que les calcifications et dépôts de matériel de la matrice extracellulaire[74].

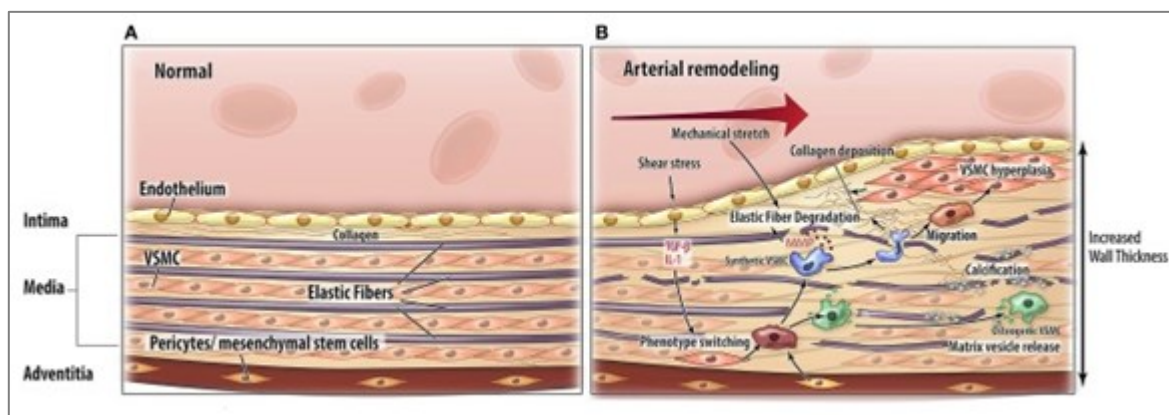


Figure 2.7. Mécanismes pathophysiologiques du remodelage vasculaire. Coupe transversale de la paroi artérielle. A) Artère saine, B) Remodelage vasculaire, caractérisé par un épaississement de l'intima-média, une dégradation des fibres d'élastine, des dépôts de collagène et des calcifications de la matrice extracellulaire. TGF-β, facteur de croissance transformant-bêta; IL-1, interleukine 1; MMP, métalloprotéinase matricielle; VSMC, cellules musculaires lisses vasculaires. Figure originale reproduite de van Varik et al.[74], article en *open-access* sous *Creative Commons Attribution License*.

2.5.2 Altérations au niveau de la microcirculation

L'augmentation de la pulsatilité entraîne également un remodelage au niveau de la microcirculation, manifesté par une diminution de la lumière des artères résistives et une «hypertrophie» de la paroi engendrée par un réarrangement des composantes de la paroi autour d'un diamètre de plus petit calibre et non pas d'une augmentation du nombre des composantes de la paroi[140, 141]. Cette diminution du diamètre artériel a un rôle définitif dans l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique et la pression artérielle. La vasoconstriction chronique des artères résistives mène à une raréfaction fonctionnelle ou structurelle des vaisseaux, aggravant d'autant plus la résistance au flot[142].

2.5.3 En insuffisance rénale chronique

Les altérations de la paroi artérielle (remodelage) peuvent survenir dès les premiers stades de la maladie rénale, mais particulièrement en insuffisance rénale terminale. Le diamètre des grandes artères est augmenté et ne serait pas complètement compensé par l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle, engendrant une augmentation du stress circonférentiel[143]. Cette mauvaise adaptation de l'épaisseur de la paroi pourrait être causée par un haut remodelage de la matrice extracellulaire[144], un manque de prolifération des VSMC ou leur apoptose[145], ainsi que par des effets anti-prolifératifs des bloqueurs du système rénine-angiotensine[146]. Parallèlement, la rigidité de la paroi artérielle (E_p , E_{inc}) augmente, et ce indépendamment de la pression artérielle et des forces de tension[79, 147]. Comme mentionné précédemment, les calcifications de l'intima (plaques athérosclérotiques) et de la média sont aussi hautement prévalentes. L'insuffisance rénale terminale est considérée comme une «tempête parfaite» à la formation de calcifications vasculaires[148]. En effet, les VSMC stimulent la minéralisation de l'artère en réagissant au milieu métabolique (stress inflammatoire, hypoxie, hyperphosphatémie, hypercalcémie, etc.) par divers mécanismes, notamment par l'accélération de l'apoptose des VSMC et de leur transdifférentiation en cellules *osteoblast-like*[149].

2.6 Conclusion

L'hétérogénéité de l'arbre artériel est manifeste, de par les différences notables entre la géométrie, les composantes de la paroi et la biomécanique des différentes artères de la macrocirculation (élastique vs musculaire) et de la microcirculation. Même le remodelage artériel prend des formes différentes selon la localisation par rapport au cœur et donc de l'influence des forces hémodynamiques et pulsatiles appliquées contre la paroi. Au niveau des grandes artères, cette adaptation se manifeste par une augmentation du diamètre artériel et une hausse de la rigidité intrinsèque de la paroi artérielle. En plus d'influencer la compliance des artères, la rigidité artérielle détermine aussi la vitesse de propagation de l'onde de pouls à travers l'arbre artériel.

Chapitre 3

L'onde de pouls

3.1 Introduction

L'onde de pouls est une composante fondamentale de l'évaluation médicale depuis les temps anciens. Certains diront assurément que la médecine moderne sous-utilise cette onde de pouls, qui a bien plus à offrir qu'une fréquence cardiaque et des extrêmes de pression artérielle (systolique et diastolique)[73]. Dès le milieu du 19^e siècle, E.J. Marey et de nombreux autres physiologistes et médecins comprirent l'importance de cette onde de pression et tentèrent de décrire les fluctuations de la courbe selon certaines pathologies. Toutefois, l'engouement clinique des premiers sphygmographes (Figure 3.1) s'estompa quelques décennies plus tard; la technique était difficile et l'interprétation plutôt nébuleuse et qualitative, laissant souvent trop de place à l'œil de l'observateur[150]. En effet, l'onde de pouls a une forme complexe, qui diffère d'une artère à une autre et qui varie grandement avec l'âge ainsi que les interventions physiologiques et pharmacologiques. Cependant, l'arrivée des tonomètres haute-fidélité et du développement optimal des méthodes pour caractériser et analyser cette onde de pression a marqué un regain d'intérêt ces 40 dernières années. Il est désormais possible d'estimer non invasivement et avec une certaine précision les pressions centrales, soit les pressions auxquelles les organes sont exposés, et ainsi parfaire notre compréhension des conséquences hémodynamiques des altérations de l'arbre artériel.

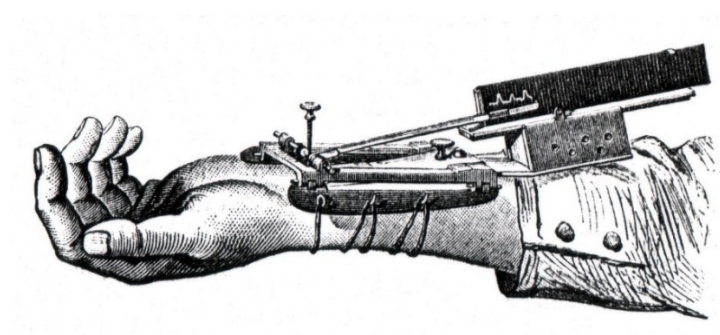


Figure 3.1. Sphygmographe de Marey, la méthode graphique. (1878). Auteur : Eberhard J. Worner, Image originale, tirée de Wikimedia Commons.

Ce chapitre a pour objectifs de définir l'onde de pouls et les propriétés générales de propagation des ondes dans l'arbre artériel, d'expliquer l'interprétation physiopathologique de l'onde de pouls par l'approche traditionnelle ainsi que de détailler la méthode d'acquisition et les différents modèles utilisés pour l'analyse de l'onde de pouls.

3.2 Définition traditionnelle

L'onde de pouls est une onde de pression complexe et sommative. Traditionnellement, l'interprétation des variations de pression de l'onde de pouls se base sur un modèle simplifié impliquant la superposition d'une onde incidente (générée par l'éjection ventriculaire gauche) et d'une onde réfléchie[73]. Cette onde réfléchie est en fait la représentation de la sommation de nombreuses ondes réfléchies. L'onde de pouls se propage dans tout l'arbre artériel et son profil (forme, amplitude) se transforme lors de son parcours en raison des propriétés de propagation des ondes.

3.3 Propriétés des ondes de pression

3.3.1 Vitesse de l'onde

Tel que formulé par Moens-Korteweg et Bramwell-Hill, la vitesse de propagation d'une onde de pression (PWV) est dépendante de la géométrie de l'artère et de la rigidité de la paroi artérielle. Ainsi, théoriquement, l'onde de pression se propage plus rapidement lorsque la rigidité de la paroi artérielle est élevée (E , module élastique incrémentiel), la compliance (C) est faible, le diamètre de l'artère (D) est petit, mais aussi lorsque la densité du sang (ρ) est faible. La densité du sang est généralement estimée à 1.050g/m^3 et h est l'épaisseur de la paroi.

$$\text{Équation de Moens-Korteweg : } PWV = \sqrt{\frac{Eh}{\rho D}}$$

$$\text{Équation de Bramwell-Hill : } PWV = \frac{1}{\sqrt{\rho DC}}$$

Selon ce qui a été mentionné précédemment, il est évident que dans une condition physiologique, la vitesse de l'onde de pression s'accroît du cœur vers la microcirculation.

Les équations ci-haut sont souvent utilisées pour déterminer la rigidité locale en fonction des propriétés mécaniques de la paroi artérielle. Cependant, ces équations assument un tube artériel infiniment long, et donc, sans retour d'onde. Ce qui pourrait plus ou moins bien se prêter à la réalité de l'arbre artériel avec ses multiples embranchements. Il se trouve que les réflexions sont multiples au niveau artériel et représentent un facteur important du flot sanguin et de la pression artérielle.

3.3.2 Réflexion de l'onde

Dans son parcours jusqu'à la périphérie, l'onde de pression sera donc réfléchi, du moins partiellement, à chaque discontinuité dans la rigidité et la structure du matériau. Ces sites de réflexion sont, entre autres, dus à des changements de calibre de l'artère (embranchements artériels, forme en fuseau) ainsi qu'à des changements au niveau des propriétés élastiques de la paroi artérielle et sont donc modulés par la vasomotricité des artères et artérioles[73]. Plus la différence de part et d'autre du site de réflexion (*mismatch*) est grande, plus l'amplitude de l'onde réfléchi sera grande[151]. En raison de la configuration en arbre du système artériel, les sites de réflexions sont de plus en plus nombreux et la distance entre chaque site est de plus en plus courte à mesure qu'on avance dans les «branches», soit de l'aorte vers les artères de moyen calibre, petites artères et artérioles.

3.3.3 Effet hémodynamique

La vitesse de l'onde de pouls est étroitement liée au passage du sang, mais elle ne doit pas être confondue avec la vitesse du sang. En effet, en comparant les valeurs chez un individu de moins de 30 ans, la *PWV* au niveau de l'aorte varie généralement autour de 6 m/s et atteint les environs de 10 m/s dans les artères de moyen calibre [152-154]. Toutefois, la vitesse maximale du sang est obtenue au niveau de l'aorte ascendante et se situe plutôt autour de 120 cm/s[155]. L'onde de pouls, en se propageant plus rapidement, initie le mouvement en aval du sang contenu dans les artères par gradient de pression avant

l'éjection brutale de la colonne de sang par le ventricule gauche. Le sang étant contenu dans un réseau de tubes élastiques connectés, la propagation de l'énergie est surtout possible le long et par la paroi artérielle et non à travers le sang incompressible. Si une onde de pouls fait «circuler» le sang dans la même direction, une onde réfléchie (qui remonte vers le cœur) entraînerait aussi avec elle le sang avec un effet net de ralentir (ou d'inverser) le passage du sang vers la microcirculation.

3.4 Explication physiopathologique traditionnelle

3.4.1 Pression pulsée centrale

Ainsi, dans un contexte physiologique avec une aorte souple, une onde de pouls générée par l'éjection ventriculaire descend le long de l'aorte et frappe un site de réflexion majeur (ex.: bifurcation iliaque). Une partie de l'onde est réfléchie, remonte vers le cœur et chevauche partiellement l'onde incidente. Tel que schématisé par la Figure 3.2 (section gauche), la pression associée à l'onde réfléchie s'additionne alors à celle de l'onde incidente pour former le contour de l'onde de pouls. Le retour tardif de l'onde, arrivant en fin de systole, est avantageux puisqu'il favorise la perfusion du myocarde lors de la diastole sans trop augmenter la postcharge.

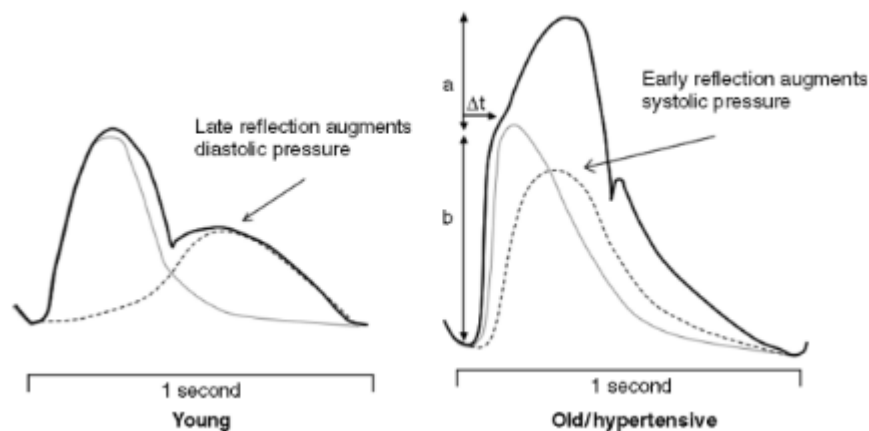


Figure 3.2. Moment du retour de l'onde réfléchie. L'onde de pouls (ligne noire) est formée par la superposition partielle de l'onde incidente (ligne grise) et de «l'onde réfléchie» (ligne pointillée) dans un contexte d'aorte souple (section de gauche) ou d'aorte plus rigide (section de droite). Reproduite avec permission[156].

Au contraire, dans un contexte où l'aorte est devenue rigide, le retour de l'onde réfléchie se produirait de façon précoce pendant le cycle cardiaque en raison de l'augmentation de sa vitesse de propagation. Ainsi, une plus grande portion de l'onde réfléchie se superposerait à l'onde incidente, haussant la pression systolique et la pression pulsée centrale (Figure 3.2, section droite). Dans une telle situation, le travail myocardique est augmenté par la hausse de la postcharge et la perfusion diminuée en raison des valeurs de pression plus basses durant la diastole. Ce double effet mènerait à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à une diminution du remplissage diastolique, et donc prédisposerait à l'ischémie myocardique[157-160].

3.4.2 Pression pulsée périphérique

La superposition de l'onde incidente et de l'onde réfléchie est plus importante en périphérie en raison de la proximité des sites de réflexion, créant une amplification de la pression pulsée du centre vers la périphérie (Figure 3.3). Ainsi, le profil d'une même onde de pouls se transforme selon son emplacement dans l'arbre artériel, créant une différence notable (8-25%) entre les pressions pulsées mesurées près du cœur (carotide commune) et celles au niveau brachial et même radial, par exemple[161].

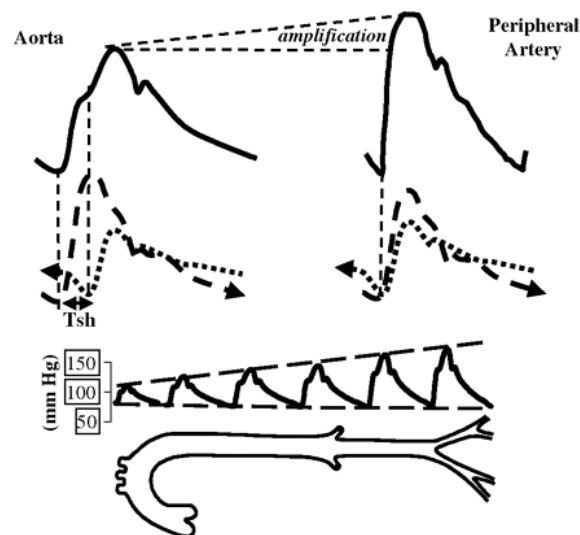


Figure 3.3. Amplification de la pression pulsée. La pression systolique augmente, la pression diastolique diminue légèrement et la pression artérielle moyenne demeure similaire à travers l'arbre artériel, soit de l'aorte vers les artères périphériques. Reproduite avec permission[162].

Toutefois, avec l'âge, cette amplification peut s'atténuer ou se perdre[163, 164]. Chez les individus âgés, la perte d'amplification est principalement engendrée par l'augmentation de la rigidité aortique, et donc de l'augmentation de la pression pulsée centrale. Au contraire, chez les individus plus jeunes, la pression pulsée périphérique s'atténue plutôt en raison de l'augmentation de la pression diastolique et n'est donc pas un bon indicateur du risque cardiovasculaire[164].

3.4.3 Pression centrale vs pression brachiale

Certaines évidences montrent que le risque cardiovasculaire est mieux associé à la pression centrale qu'à la pression périphérique[165, 166], suggérant un potentiel thérapeutique accru des interventions faisant diminuer préférentiellement la pression artérielle centrale[167]. À l'heure actuelle, les débats au sujet de la nécessité de réorienter l'examen de la pression artérielle brachiale vers les pressions centrales sont bien actifs[168]. Certains appareils principalement utilisés en recherche, et d'autres en cours de développement et validation, offrent la possibilité d'estimer facilement les pressions centrales de façon non invasive.

3.5 Tonométrie d'aplanation

Parmi les mesures non invasives de détection du profil de l'onde de pouls, les appareils utilisant la tonométrie d'aplanation (ex.: SphygmoCor®) ont connu l'application la plus vaste[169]. En principe, l'aplanissement d'une surface courbe (artère) permet d'annuler les forces tangentielles et ainsi de mesurer directement la pression interne à laquelle la structure est soumise. Sous des conditions optimales et après calibration avec les pressions brachiales mesurées par sphygmomanomètre, les tonomètres haute-fidélité permettent d'obtenir un signal quasi identique à la courbe de pression mesurée invasivement. L'aplanation se fait habituellement au niveau de l'artère radiale en raison de sa facilité de mesure, de laquelle on estime les pressions centrales par l'application d'une fonction de transfert généralisée[170]. La tonométrie d'aplanation peut également s'effectuer sur la carotide commune, dont les pressions à ce niveau s'apparentent aux pressions aortique[171], mais la technique est un peu plus difficile.

3.5.1 Fonction de transfert généralisée

Cette fonction de transfert se base sur la relative constance avec l'âge des propriétés artérielles du membre supérieur et de la présomption que la pression artérielle moyenne et la pression diastolique sont somme toute similaires à travers tout l'arbre artériel. Quoique cette fonction de transfert ait été validée sous diverses conditions[172, 173], certains auteurs ont évoqué la possibilité qu'elle ne puisse pas convenir à tous les individus ou même à certaines populations dites «extrêmes»[174]. Entre autres, Carlsen et al. ont observé que l'utilisation de cette fonction de transfert généralisée dans une cohorte de patients avec une maladie rénale mène à une sous-estimation de la pression systolique centrale de 13.2 mm Hg en moyenne[175]. La précision de l'estimation des pressions centrales dépend substantiellement du type de calibration utilisée (ex : pression artérielle moyenne et diastolique brachiale ou systolique et diastolique brachiale)[176]. Dans l'étude de Carlsen et al., l'utilisation de la pression artérielle moyenne a permis de diminuer la différence d'estimation, mais une augmentation de la sous-estimation avec le déclin de la fonction rénale semblait persister. Il est également possible que la pression artérielle moyenne et la pression diastolique mesurées au niveau du bras diffèrent légèrement de celles au niveau du cœur.

3.6. Techniques d'analyse

3.6.1 Domaine fréquentiel

Dans cette méthode, l'onde de pouls est analysée telle une onde sonore composée d'une série d'ondes sinusoïdales ayant différentes phases, amplitudes et fréquences selon des multiples de la fréquence fondamentale, mais qui voyagent à la même vitesse que l'onde de pouls (Figure 3.4, gauche). En réalité, l'onde de pouls est plutôt décomposée en harmoniques par la méthode de Fourier. Ces multiples réverbérations et oscillations au niveau de l'artère, présumées présentes sous un certain état d'équilibre, permettent de décrire l'opposition du système artériel au flot (impédance). Les détails de cette méthode qui nécessite la mesure du flot sanguin sont largement décrits ailleurs et ne seront pas abordés dans cette thèse[73]. Cette technique d'analyse a permis, entre autres, à Westerhof et ses collègues de décrire le modèle de Windkessel à 3 éléments, qui mena ultérieurement au modèle de réflexion de l'onde (séparation de l'onde), où l'absence de flot en diastole est

expliquée par des ondes de pressions similaires (onde incidente et onde réfléchie) voyageant en sens opposé[177]. Par ailleurs, la fonction de transfert permettant d'obtenir les pressions centrales à partir de l'onde de pouls radiale est aussi issue de l'analyse dans le domaine fréquentiel.

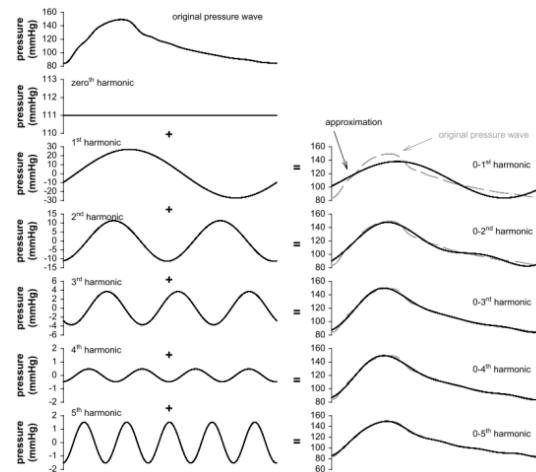


Figure 3.4. Analyse par le domaine fréquentiel, la décomposition de l'onde de pouls par la méthode de Fourier (section de gauche) permet d'obtenir une fréquence fondamentale et des harmoniques, où l'amplitude est représentée par la pression pulsée, la fréquence fondamentale équivaut à $1/\text{période d'un cycle cardiaque (Hertz, Hz ou s}^{-1}\text{)}$ et la fréquence 0 correspond à la résistance périphérique. Figure reproduite avec permission [178].

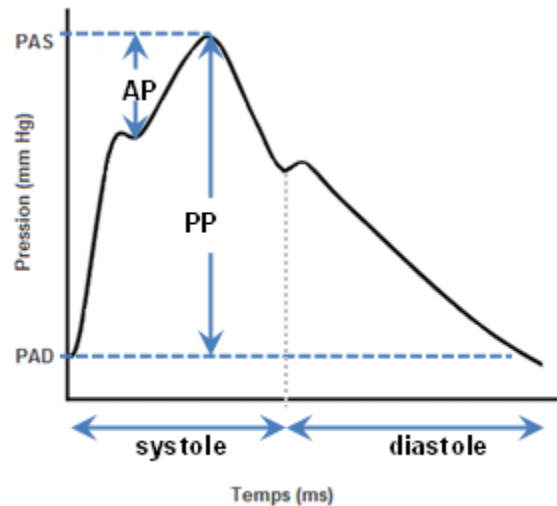


Figure 3.5. Analyse par le domaine temporel. La contraction du ventricule gauche crée un changement de pression subit au niveau de l'aorte ascendante, engendrant l'onde de pouls. La phase systolique est caractérisée par une augmentation rapide de la pression et des pressions plus élevées jusqu'au moment de la fermeture de la valve aortique. Le maximum est la pression systolique (PAS). La phase diastolique est marquée par une descente exponentielle de la pression, jusqu'à la pression diastolique (PAD). AP : augmentation de la pression associée au retour de l'onde, PP : pression pulsée.

3.6.2 Domaine temporel

Cette approche, plus physiologique et intuitive, est celle à laquelle nous faisons le plus souvent référence dans cette thèse. Elle permet de décrire le profil complexe de la courbe de pression en fonction de la superposition de fronts d'onde successifs, temporellement liés aux phases du cycle cardiaque et aux propriétés de propagation des ondes (Figure 3.5). L'analyse dans le domaine fréquentiel ne nécessite pas la mesure du flot sanguin, mais l'interprétation est facilitée et plus détaillée en sa présence.

3.7 Modèles d'analyse axés sur la réflexion de l'onde

3.7.1 Index d'augmentation

Ainsi, selon l'explication traditionnelle, la rigidité artérielle et la configuration en arbre du système artériel affecteraient la pression pulsatile (pression systolique et pression pulsée) principalement par le retour de l'onde de pouls. La pression maximale ajoutée par l'onde réfléchie (*AP-augmented pressure*) permet d'obtenir un paramètre relatif à la pression pulsée, l'Aix (*index d'augmentation, AP/PP*) (Figure 3.5). Ce dernier a été vanté comme un marqueur de réflexion et un paramètre de rigidité artérielle. Toutefois, ces «présomptions» sont fortement mises en doute actuellement; les raisons sont diverses et les évidences s'accumulent[179].

3.7.1.1 Limites de l'Aix

À priori, il faut se rappeler que l'Aix est le résultat de la superposition de l'onde réfléchie sur l'onde incidente. L'ampleur de la superposition dépend du moment du retour de l'onde et de la forme (amplitude, largeur) des ondes incidente et réfléchie. Or, une onde réfléchie de grande amplitude peut ne pas faire augmenter proportionnellement l'Aix si son retour est retardé (revoir Figure 3.2 au besoin). Ainsi, ce modèle ne donne que peu d'information quantifiable sur l'amplitude de l'onde réfléchie.

De nombreux facteurs sont connus pour moduler l'Aix, nommons entre autres la fréquence cardiaque avec qui l'Aix est inversement associée[180], qui explique pourquoi l'Aix est usuellement rapportée sous une forme standardisée pour une fréquence cardiaque

de 75 bpm (AIX@75). Une relation inverse s'observe également avec la grandeur (stature) des individus[180-182], pouvant expliquer partiellement les valeurs d'AIX plus élevées chez les femmes que chez les hommes, et ce malgré une rigidité artérielle similaire ou plus élevée chez les hommes[183, 184]. Ce contraste entre la rigidité artérielle et l'AIX s'observe autrement. La rigidité de l'aorte augmente constamment avec l'âge, avec un rythme accentué après la cinquantaine[153]. Toutefois, en observant l'évolution de l'AIX à travers les décennies, on peut constater une dissociation entre la rigidité aortique et l'AIX, de sorte qu'après 50-60 ans, l'AIX plafonne et semble même diminuer.

3.7.2 Analyse de séparation de l'onde

Cette méthode d'analyse représente les fondements théoriques sur lesquels se base la compréhension hémodynamique actuelle du système artériel. Tel que mentionné précédemment, ce modèle a été mis au point afin de quantifier l'amplitude de l'onde réfléchie, en assumant que des ondes d'amplitude similaire voyageant en sens opposés (incidente=réfléchie) sont nécessaires pour expliquer l'absence de flot sanguin durant la diastole (Figure 3.6). L'analyse par la séparation de l'onde nécessite une mesure du flot sanguin, ou une estimation de la pression associée au flot par une méthode de triangulation, pour déterminer l'amplitude associée à chacune des composantes[158, 185].

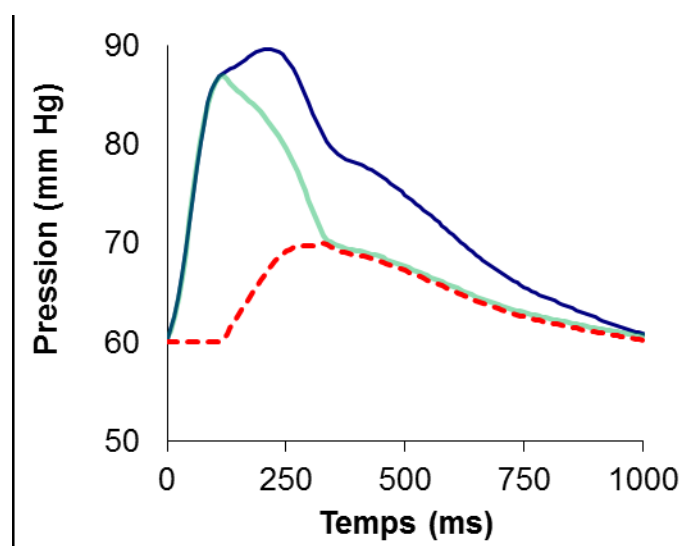


Figure 3.6. Séparation d'une onde de pouls centrale. L'onde réfléchie (ligne pointillée rouge) se superpose à l'onde incidente (ligne verte). Les pressions s'additionnent pour former le profil de l'onde de pouls. Selon la méthode de Westerhof, les pressions similaires de l'onde incidente et de l'onde réfléchie durant la phase diastolique interrompent le flot sanguin au niveau de l'aorte ascendante[158, 185].

3.7.2.1 Doutes concernant l'analyse de séparation de l'onde

3.7.2.1.1 Sites majeurs de réflexion

Tel que déjà mentionné, l'analyse de la séparation de l'onde de pouls implique la superposition d'une onde incidente et d'une onde réfléchie. Le temps que prend cette onde réfléchie pour revenir dans la partie haute de l'aorte a été utilisé pour identifier le site principal présumé de réflexion de l'onde, par la formule $Lp = \frac{PWV \cdot Tr}{2}$, où Lp est la distance du site de réflexion, PWV est la vitesse de propagation de l'onde et Tr est le temps de retour de l'onde réfléchie[104, 186]. En suivant ce calcul, la partie terminale de l'aorte abdominale (bifurcation iliaque), correspondant à une distance entre 42 et 48 cm du cœur, et les artères rénales ont été suggérées comme étant des sites principaux de réflexion[104, 187]. D'un autre côté, les multiples interventions pharmacologiques agissant sur la motricité des artérioles ont fait penser que la microcirculation aussi est un site majeur de réflexion[188].

En se basant sur la notion de site de réflexion majeur, le temps de retour de l'onde serait diminué si la mesure de l'onde de pouls se fait à proximité de ce site. De récentes observations (2012) montrent plutôt que le temps de retour de l'onde est somme toute similaire, peu importe le lieu de mesure au niveau de l'aorte, même pour les sections situées le plus près des présumés sites majeurs de réflexion[189]. L'hypothèse soulevée reprend une idée énoncée il y a près de 30 ans par O'Rourke[190], arguant qu'il n'y ait pas de site de réflexion dominant, mais plutôt une multitude de sites. Ces multiples ondes réfléchies agiraient selon un effet d'horizon, c'est-à-dire que la mesure de la pression est surtout affectée par les ondes réfléchies à proximité, et la contribution des ondes réfléchies à la pression totale s'atténue avec la distance[189]. L'atténuation de l'onde serait causée par la viscosité de la paroi artérielle, mais aussi par les re-réflexions à l'intérieur de l'arbre artériel. En périphérie, cette re-réflexion crée un phénomène de *trapping* d'onde, créant une sorte de piège confinant les ondes au niveau de la périphérie ne laissant qu'une faible portion remonter vers l'aorte[191]. Si ce *trapping* est bien réel, il serait alors fort peu probable que la microcirculation ait un impact considérable sur l'aspect pulsatile (systolique) de la pression centrale par un phénomène de réflexion.

3.7.2.1.2 Importance réelle de l'onde réfléchie

L'analyse de séparation de l'onde est un modèle d'analyse de l'onde de pouls dont la composante influente de la pression systolique (et la pression pulsée) est l'onde réfléchie, de par son amplitude et son retour précoce. Au contraire, Mitchell et al.[192] ont observé que l'amplitude de l'onde réfléchie ne change que minimalement avec l'âge, tandis que l'onde incidente augmente au fil des ans. Ces résultats supportent l'idée que l'onde incidente soit le déterminant majeur de l'augmentation de la pression systolique et de la pression pulsée centrale et périphérique avec l'âge, et non pas l'onde réfléchie[192-194].

3.8 Autres modèles d'analyse émergents

3.8.1 Analyse de l'intensité de l'onde

L'analyse de l'intensité de l'onde a été introduite 30 ans auparavant pour l'étude de la dynamique cardiovasculaire. Cette méthode dans le domaine temporel met en relation l'effet cumulatif d'une succession de différentes ondes de front par des changements au niveau de la pression (P) et de la vitesse (U). De par cette technique, il est possible d'identifier la temporalité et la direction du déplacement des ondes (en aval ou en amont, selon qu'elles soient en direction du flot sanguin ou à contre sens), ainsi que l'effet du passage de l'onde sur la pression (onde compressive ou d'expansion). Un document explicatif écrit par Kim H. Parker offre un résumé détaillé (mais simple et compréhensible) de cette méthode[191]. L'utilisation de l'analyse de l'intensité de l'onde a soulevé un problème important concernant la théorie de séparation de l'onde. Durant la diastole, les deux grandes ondes contraires nécessaires pour annuler le flot ne s'observent pas. Ainsi, le modèle de séparation de l'onde explique raisonnablement la courbe de pression durant la systole, mais pas en diastole. Or, le modèle de compliance artérielle de Windkessel performe très bien en diastole, mais non en systole. L'hypothèse (ou l'approche) de l'onde de réservoir a été proposée pour répondre à ce problème et tente actuellement de faire ses preuves afin de confondre les tenants de l'approche traditionnelle.

3.8.2 L'approche par l'onde de réservoir

Tel que mentionné au chapitre 2 et 3, la paroi artérielle, de par ses propriétés viscoélastiques, influence la propagation des ondes de pression tout en agissant comme un réservoir capacitif emmagasinant un certain volume de sang provenant de l'éjection ventriculaire. Or les ondes, tout comme les changements de volume d'une structure compliant, induisent des changements au niveau des pressions[195]. L'analyse de l'onde de pouls par l'onde de réservoir combine deux concepts opposés, soit celui de Windkessel et celui de la séparation des ondes. Cette approche ressemble à la théorie évoquée par Otto Frank à la fin du 19^e siècle. L'approche par l'onde de réservoir présume deux différentes entités, une pression associée au réservoir artériel sur laquelle se superpose une pression excédentaire (Figure 3.7). Les algorithmes pour l'analyse sont définis en détail ailleurs[196], et je me contenterai plutôt dans cet ouvrage d'en décrire les composantes et les implications physiologiques.

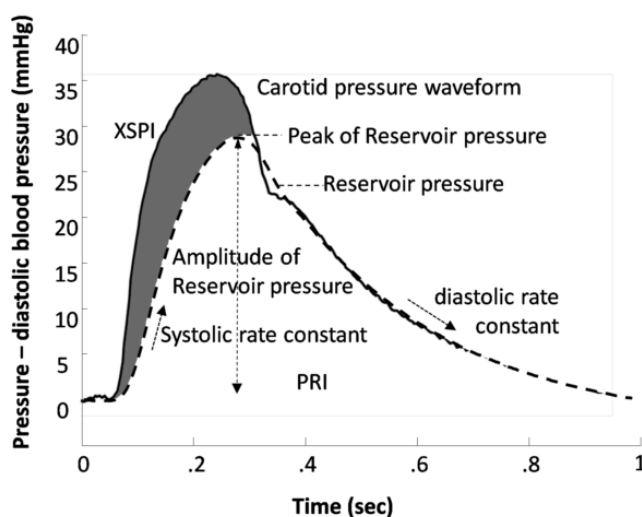


Figure 3.7. Différents paramètres issus de l'approche par l'onde de réservoir. La zone ombragée représente la pression associée aux ondes incidentes et réfléchies. On y retrouve du haut vers le bas: l'onde de pression de la carotide, l'aire de la pression excédentaire (XSPI : *excess pressure integral*), la valeur maximale de la pression de réservoir, l'amplitude de la pression de réservoir, la constante systolique, la constante diastolique et l'aire de la pression de réservoir (PRI : *pressure of the reservoir integral*). Reproduite avec permission[197].

3.8.2.1 La pression de réservoir

La pression de réservoir se définit comme le travail hydraulique minimal que le ventricule doit effectuer pour éjecter le sang, et est représentative de la compliance artérielle globale

et de la résistance[198]. Ainsi, la pression de réservoir serait relativement constante à travers tout l'arbre artériel[198, 199], composerait la majeure partie de l'onde de pouls ($\pm 85\%$)[198] et expliquerait bien la diminution de la pression durant la période diastolique. Deux courants de pensée circulent afin de définir physiologiquement ce qu'est la pression de réservoir. D'un côté, la pression de réservoir représenterait une pression associée à un volume de sang contenu dans le système artériel[195]. D'un autre côté, la pression de réservoir serait en réalité une onde de basse fréquence, avec une longueur d'onde qui s'étend au système artériel complet[200]. En comparant la pression maximale du réservoir à la pression de l'onde réfléchie qui serait obtenue par l'analyse de séparation, il a été observé que la pression de réservoir est en fait presque exactement le double de la pression associée à l'onde réfléchie ($R=0.97$)[201].

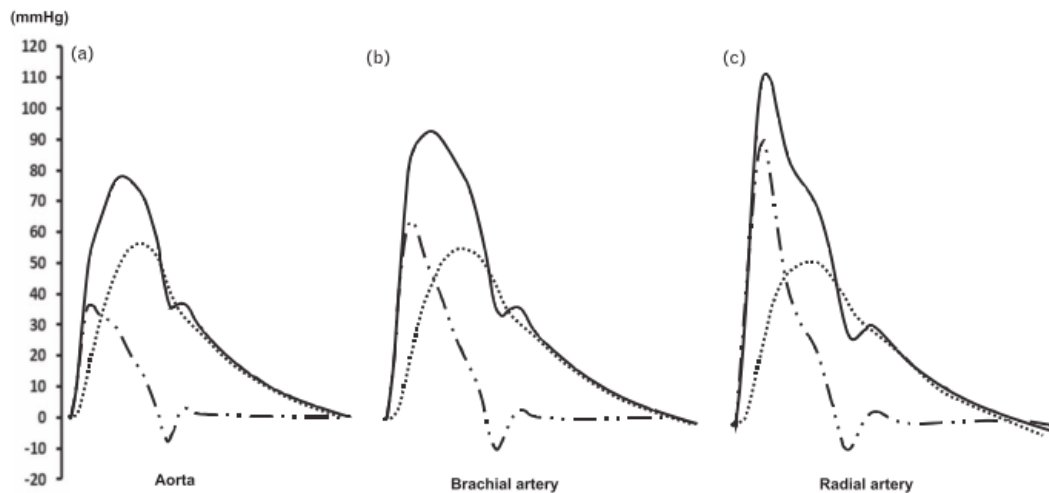


Figure 3.8. Changement de l'onde de pouls en fonction des sites artériels selon l'approche par l'onde de réservoir. Onde de pouls (ligne noire) au niveau (a) aortique (b) brachial et (c) radial d'une femme de 53 ans. Les ondes de pouls ont été séparées en pression de réservoir (••••) et en pression excédentaire (— • • —). La pression excédentaire augmente graduellement de l'aorte à l'artère brachiale à l'artère radiale, tandis que la pression de réservoir ne change pas de manière appréciable. Reproduite avec permission[198].

3.8.2.2 La pression excédentaire

La pression excédentaire représente, au niveau aortique, le travail hydraulique excédentaire que le ventricule doit effectuer au-dessus du minimum (pression de réservoir) étant donné les conditions présentes. Dans ce modèle, l'effet de la réflexion de l'onde au niveau central est quasi négligeable, d'où le contraste flagrant avec le modèle traditionnel où l'onde

réfléchi est la principale responsable de la variation de la pression pulsée. Toutefois, cette pression excédentaire augmente en amplitude plus on s'éloigne dans la périphérie (Figure 3.8)[198].

Pour le moment, aucun consensus n'a été apporté sur le site préférentiel de mesure de l'onde de pouls, sur la pertinence d'utiliser une fonction de transfert pour dériver les pressions centrales à partir d'une onde périphérique, ni même les paramètres de l'analyse de réservoir les plus pertinents pour les issues cliniques. Somme toute, les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir ont été associés aux événements cardiovasculaires et à la mortalité indépendamment des facteurs de risque traditionnels[197, 201-204].

3.9 Conclusion

Finalement, les pionniers du sphygmographe n'avaient pas tort en pensant que l'étude de l'onde de pouls permettrait une meilleure compréhension de l'hémodynamie artérielle. Malgré les siècles qui nous séparent et les avancées dans le domaine, nous sommes forcés de constater que cette courbe de pression a encore des secrets à nous révéler. De façon déconcertante, un nombre croissant d'observations met en doute les fondements de notre interprétation actuelle de la physiopathologie artérielle, basée sur l'importance de la réflexion de l'onde de pouls. Les nouveaux modèles d'analyses, s'ils réussissent à faire leurs preuves, réintroduiraient l'importance de la compliance artérielle et de la résistance périphérique.

Chapitre 4

La rigidité artérielle régionale

4.1 Mise en contexte

Contrairement à l'étude de l'onde de pouls, la rigidité artérielle est un tout nouveau domaine de recherche. Dès la mise en marché des premiers appareils de mesure de la rigidité artérielle, en 1984 (Complior®), l'intérêt n'a cessé de croître. Depuis, la rigidité des grandes artères (principalement l'aorte) et le phénomène de réflexion de l'onde de pouls ont été identifiés comme étant les déterminants physiopathologiques les plus importants de l'hypertension systolique isolée et de l'augmentation de la pression pulsée survenant avec le vieillissement[205]. La rigidité aortique, obtenue par une mesure de vitesse de l'onde de pouls du segment aortique, est maintenant reconnue comme un indicateur indépendant d'évènements et de mortalité cardiovasculaires dans la population générale[206, 207], mais aussi dans diverses populations à haut risque, notamment chez les hypertendus[71, 208], les diabétiques[209, 210], les personnes âgées[207, 211] et les insuffisants rénaux[70]. La mesure de la rigidité aortique a aussi démontré un effet additif aux scores connus en regard de l'évaluation du risque cardiovasculaire (SCORE, Framingham)[207, 212-215], permettant une meilleure identification des individus à haut risque pouvant alors bénéficier d'une prise en charge plus agressive des facteurs de risque cardiovasculaires. La rigidité aortique ou plus précisément mesurée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (*cf-PWV*) a dorénavant une place importante au niveau clinique, puisqu'elle a été intégrée dans les critères d'atteintes asymptomatiques des organes des dernières lignes directrices (2013) de l'*European Society of Hypertension (ESH)/ European Society of Cardiology (ESC)* pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, avec un niveau de recommandation IIa/B[216].

Ce chapitre a été élaboré afin d'offrir une description de la rigidité régionale obtenue sur divers segments artériels et par différentes méthodes, de mentionner les limitations qui y sont associées ainsi que d'expliquer le concept de gradient de rigidité artérielle et les causes et conséquences associées à la perte ou à l'inversion de ce gradient.

4.2 Vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (rigidité aortique)

La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (*cf-PWV*), considérée comme le *gold standard* de la mesure de la rigidité aortique, peut être obtenue par différents appareils, invasifs et non-invasifs[127, 217]. Les deux principaux appareils devant être utilisés comme standard de référence utilisent respectivement l'application simultanée de capteurs de pression piézoélectriques sur la carotide et l'artère fémorale (Complior®) ou la tonométrie d'aplanation combinée à un ECG avec des mesures séquentielles au niveau de la carotide commune et de l'artère fémorale (SphygmoCor®)[218].

Le *cf-PWV* est une mesure simple, reproductible et robuste représentant la rigidité régionale aortique (segment artériel)[218, 219]. Puisque la géométrie et les propriétés mécaniques varient tout au long de l'aorte, le *cf-PWV* représente la vitesse moyenne à laquelle l'onde de pression voyage du cœur à la carotide et à l'artère fémorale (Figure 4.1). Cette vitesse est obtenue en divisant la distance entre les deux points (carotide et fémorale) par le temps de transit de l'onde de la carotide à l'artère fémorale (temps de transit), selon

l'équation $PWV = \frac{\text{Distance (m)}}{\text{Temps de transit (s)}}$.

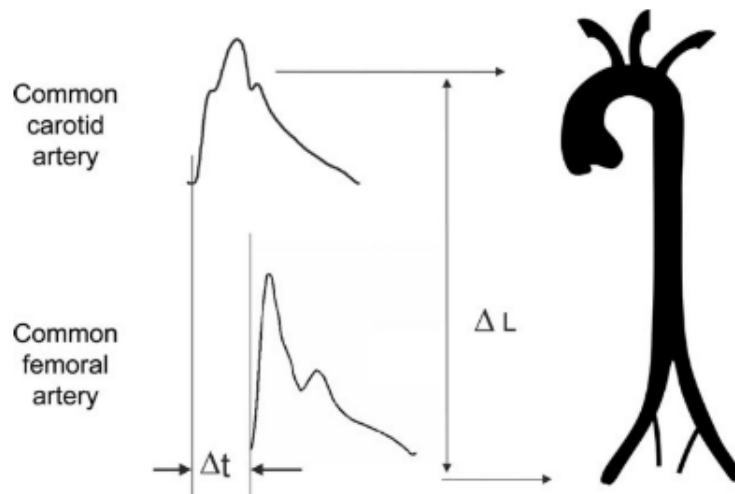


Figure 4.1. Mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (*cf-PWV*), soit entre l'artère carotide commune et l'artère fémorale commune et avec la méthode du «pied-à-pied». Reproduite avec permission [127].

4.2.1 Distance

L'onde de pouls, générée par l'éjection ventriculaire, monte l'aorte ascendante et se propage simultanément à travers la crosse aortique et ses embranchements. Ainsi, au moment où l'onde de pression arrive à la carotide, l'onde de pression qui parcourt l'aorte aura déjà atteint l'aorte descendante. La mesure de la distance entre la carotide et l'artère fémorale (mesure directe) surestime donc la distance réelle du transit de l'onde de pression. Il ne semble pas y avoir de consensus quant à la meilleure méthode de calcul de la distance. Les experts des sociétés européennes recommandent, pour faciliter l'application clinique, de multiplier la mesure directe par 0.8, ce qui correspond le mieux avec la longueur réelle du segment mesurée par résonance magnétique[220, 221]. Leurs homologues américains (AHA) prônent davantage l'utilisation de la mesure soustraite, c'est-à-dire la distance (*sternum – fémorale*) – la distance (*sternum – carotide*), car elle permet d'obtenir des *PWW* plus près des *PWW* mesurées invasivement[222, 223]. Ces deux méthodes sont donc acceptées, mais la méthode utilisée doit être clairement énoncée pour éviter toute confusion.

4.2.2 Temps de transit

Le temps de transit est la période de temps entre l'arrivée de l'onde au niveau de la carotide (1^{er}) et ensuite à l'artère fémorale (2^e). Cette arrivée de l'onde est marquée par l'élévation rapide de la pression suivant la pression diastolique, donnant naissance au «pied» de l'onde de pouls. Cette partie de l'onde de pouls ne serait pas affectée par les ondes réfléchies, contrairement au reste de la courbe, et sert donc de point de référence pour le calcul du temps de transit. Toutefois, ce pied n'est pas net. La méthode du calcul du temps de transit par la méthode du «pied-à-pied» nécessite donc l'utilisation d'algorithmes (Figure 4.2).

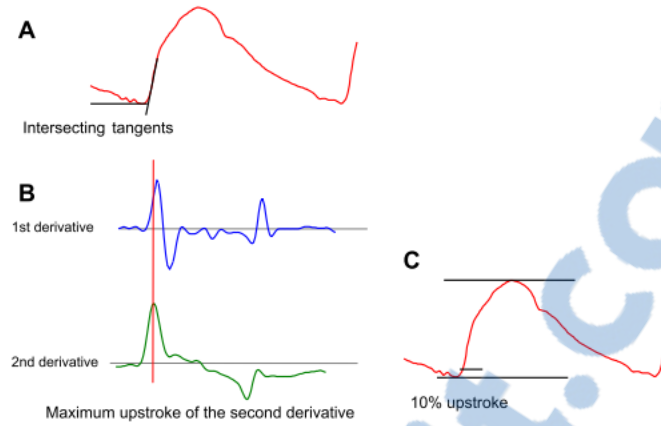


Figure 4.2. Algorithmes pour la détermination du temps de propagation de l'onde de pression. En (a), le pied de l'onde de pouls est déterminé par le croisement entre la tangente de l'élévation systolique et d'une ligne horizontale suivant la pression minimale de l'onde (SphygmoCor®, AtCor). En (b), mesure par le point de l'élévation maximale (2^e dérivée), tel qu'utilisé par Complior®. En (c) point au 10% de la différence maximale entre la systolique et la diastolique. Reproduite avec permission [224].

Ces algorithmes, diffèrent d'un appareil à un autre, et seraient responsables des valeurs plus élevées de l'ordre de 5 à 15% entre la valeur *cf-PWV* obtenues par le SphygmoCor® comparativement au Complior®[225]. En raison de cet écart, pouvant représenter l'équivalent de 2 décennies de vieillissement vasculaire ($\pm 1.7\text{m/s}$), les valeurs de *cf-PWV* ne sont pas interchangeables. *The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration* considère l'algorithme de croisement des tangentes (SphygmoCor®) comme méthode de référence et propose d'utiliser une formule afin de rendre comparable les valeurs obtenues par le Complior® (élévation systolique maximale)[152].

$$\Delta t_{\text{croisement des tangentes}} = \frac{\Delta t_{\text{élévation maximale (2e dérivée)}} - 14.96}{0.8486} \text{ (ms)}$$

4.2.3 Autres recommandations relatives à la standardisation

Afin de minimiser l'impact de certains facteurs confondants sur la valeur obtenue de *PWV*, des recommandations ont été formulées en ce qui a trait à l'environnement lors de la mesure, à des restrictions/directives à suivre par le participant et à la technique de mesure à proprement parler[127, 223] (Voir Annexe p.173). Outre ces recommandations procédurales, il est également recommandé de mesurer, au moment de la mesure de la *cf-*

PWW, la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque[223]. Ces paramètres sont considérés comme des facteurs confondants[119, 226] et devraient, à tout le moins, être inclus dans les modélisations mathématiques pour permettre un ajustement des valeurs de *PWW*.

4.2.4 Valeurs de référence et normales

Malgré une association linéaire entre le risque d'évènements cardiovasculaires et le *cf-PWW*, une valeur de $>12\text{m/s}$ a été suggérée dans les lignes directrices de l'ESH/ESC 2007 comme un estimé conservateur d'altérations de la fonction aortique chez des patients hypertendus d'âge moyen[227]. Ce seuil a été ajusté à $>10\text{ m/s}$ dans les dernières recommandations, pour tenir compte de la distance réelle de transit, soit en soustrayant 20% de la mesure directe carotide-fémorale[216, 220].

4.3 Autres *PWW* régionales

4.3.1 Artères musculaires

Les autres segments artériels de type musculaire, tels que le «carotido-radial» et le «fémoral-pédieuse», n'ont été investigués que sporadiquement. Une polarisation de l'intérêt vers la rigidité aortique a engendré un délaissement de ces segments, particulièrement en raison d'un manque apparent d'association entre les *PWW* périphériques, les manifestations vasculaires athérosclérotiques et la mortalité cardiovasculaire[228, 229]. Malgré tout, la mise en lumière du concept de gradient de rigidité artérielle (Section 4.5.1) a quelque peu rehaussé l'intérêt envers ces segments.

4.3.2 Vitesse de l'onde de pouls «bras-cheville»

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls «bras-cheville» (*baPWW*) a été développée au Japon en 2000, en partie pour contourner les relatives difficultés techniques rencontrées avec la mesure du *cf-PWW*[230]. D'un point de vue technique, le *baPWW* nécessite simplement l'utilisation de quatre brassards de pression au niveau des chevilles et des bras. Il est donc simple d'utilisation, ne nécessite pas de précision technique ni de personnel qualifié et n'engendre pas le malaise lié à la palpation de l'artère fémorale au niveau de

l'aine. La distance de mesure est estimée par des formules validées et basées sur la grandeur du patient et le temps de transit est obtenu entre l'arrivée de l'onde au niveau brachial et ensuite à la cheville[231]. Quoique le *baPWV* se veut un indice de rigidité centrale, la mesure de rigidité artérielle obtenue n'est pas uniquement représentative de l'aorte. Effectivement, selon Sugawara et al., la valeur de *baPWV* obtenue dans une population relativement jeune (36 ± 4 ans) et saine est expliquée à 58% par le *cf-PWV* et 23% par la rigidité artérielle du membre inférieur (*femoral-ankle PWV*)[232]. Malgré tout, une récente méta-analyse individuelle auprès de 14673 Japonais sans antécédent cardiovasculaire démontre que le *baPWV* permet d'identifier les individus à risque de développer une maladie cardiovasculaire, en plus d'avoir un effet additif sur le Score de Framingham, améliorant du même coup la reclassification du risque des individus[233].

4.3.3 Cardio-ankle vascular index (CAVI)

Le CAVI a été principalement formulé pour pouvoir obtenir une valeur de rigidité artérielle indépendante de la pression artérielle au moment de la mesure, du moins en théorie. La formule du CAVI intègre le *PWV* de la formule de Bramwell-Hill à la formule du β_0 , ce qui minimise l'effet des modulations de pression sur la valeur de rigidité obtenue[234, 235]. Toutefois, la substitution de la pression et du diamètre de référence, par la pression et le diamètre diastolique, fait en sorte que l'indice de rigidité β obtenu peut ne pas être égal au β_0 , qui lui est indépendant à la pression. Effectivement, Spronck et al. ont récemment démontré que l'indice de rigidité β et le CAVI sont légèrement dépendants de la pression et proposèrent de régler ce problème en utilisant une valeur de pression fixe pour la rigidité locale et régionale[236]. Malgré tout, tout comme le *baPWV*, le CAVI ne permet pas d'obtenir une rigidité aortique, mais bien une rigidité artérielle globale qui est donc une moyenne de rigidité de segments élastique (aorte) et musculaire (artère fémorale et artère tibiale). Le CAVI, mesuré par l'appareil *VaSera VS-Series Vascular Screening System* (Fukuda Denshi, Tokyo, Japan), est maintenant largement utilisé, surtout au Japon, en clinique pour l'évaluation du risque cardiovasculaire tout comme en recherche[237].

4.4 Dépendance de la vitesse de l'onde de pouls à la pression artérielle

Les différentes mesures de *PWV*, à l'exception du CAVI, sont fortement dépendantes de la pression artérielle au moment de la mesure. Ainsi, la simple augmentation de la pression artérielle durant un cycle cardiaque, soit de la pression diastolique à la pression systolique, suffit à faire varier le *PWV* de 0.7-4m/s, et ce, bien entendu, sans induire de changements au niveau des propriétés de la paroi artérielle[120, 238]. Il est alors difficile de comparer adéquatement les valeurs de *PWV* entre individus ou même d'évaluer la progression dans le temps chez un même individu si la pression artérielle moyenne change. Pour faciliter l'interprétation clinique, *The Reference Values for Arterial Stiffness'Collaboration* a émis des valeurs de référence pour le *cf-PWV* en fonction de l'âge des individus et du statut d'hypertension artérielle (Tableau 4.1)[152].

Tableau 4.1. Valeurs de référence du *cf-PWV* en fonction des décades d'âge et du statut d'hypertension artérielle.

Age category (years)	Blood pressure category				
	Optimal	Normal	High normal	Grade I HT	Grade II/III HT
PWV as mean ($\pm$ 2 SD)					
<30	6.1 (4.6–7.5)	6.6 (4.9–8.2)	6.8 (5.1–8.5)	7.4 (4.6–10.1)	7.7 (4.4–11.0)
30–39	6.6 (4.4–8.9)	6.8 (4.2–9.4)	7.1 (4.5–9.7)	7.3 (4.0–10.7)	8.2 (3.3–13.0)
40–49	7.0 (4.5–9.6)	7.5 (5.1–10.0)	7.9 (5.2–10.7)	8.6 (5.1–12.0)	9.8 (3.8–15.7)
50–59	7.6 (4.8–10.5)	8.4 (5.1–11.7)	8.8 (4.8–12.8)	9.6 (4.9–14.3)	10.5 (4.1–16.8)
60–69	9.1 (5.2–12.9)	9.7 (5.7–13.6)	10.3 (5.5–15.1)	11.1 (6.1–16.2)	12.2 (5.7–18.6)
≥ 70	10.4 (5.2–15.6)	11.7 (6.0–17.5)	11.8 (5.7–17.9)	12.9 (6.9–18.9)	14.0 (7.4–20.6)
PWV as median (10–90 pc)					
<30	6.0 (5.2–7.0)	6.4 (5.7–7.5)	6.7 (5.8–7.9)	7.2 (5.7–9.3)	7.6 (5.9–9.9)
30–39	6.5 (5.4–7.9)	6.7 (5.3–8.2)	7.0 (5.5–8.8)	7.2 (5.5–9.3)	7.6 (5.8–11.2)
40–49	6.8 (5.8–8.5)	7.4 (6.2–9.0)	7.7 (6.5–9.5)	8.1 (6.8–10.8)	9.2 (7.1–13.2)
50–59	7.5 (6.2–9.2)	8.1 (6.7–10.4)	8.4 (7.0–11.3)	9.2 (7.2–12.5)	9.7 (7.4–14.9)
60–69	8.7 (7.0–11.4)	9.3 (7.6–12.2)	9.8 (7.9–13.2)	10.7 (8.4–14.1)	12.0 (8.5–16.5)
≥ 70	10.1 (7.6–13.8)	11.1 (8.6–15.5)	11.2 (8.6–15.8)	12.7 (9.3–16.7)	13.5 (10.3–18.2)

Ces valeurs sont basées sur une population européenne (n=11092), sans antécédent cardiovasculaire ou diabète, et sans hypertension artérielle traitée. Optimale (*Optimal*): <120 (et) /<80mmHg, Normale (*Normal*): 120-129 (et/ou) /80-84mmHg, Normale élevée (*High Normal*): 130-139 (et/ou) /85-89, Hypertension de stade I (*Grade I HT*): 140-159 (et/ou) /90-99 mmHg, Hypertension de stade II/III (*Grade II/III*): ≥ 160 (et/ou) / ≥ 100 mmHg. La partie haute du tableau montre les moyennes ($\pm$ 2 écarts-types), tandis que la partie basse montre les médianes (10^e-90^e percentiles). Unité de *PWV*: mètre/seconde. Tableau original, European Society of Cardiology [152].

Dans un contexte de recherche, le problème de dépendance à la pression doit être «corrigé» par le biais d'une modélisation mathématique, principalement en intégrant la pression artérielle moyenne (ou le changement de pression artérielle moyenne) comme

covariable[223]. Quoique ces méthodes ont leurs avantages, elles ne considèrent pas la nature curvilinéaire de la relation PWW -pression ni les différences interindividuelles de cette relation, d'où la quête actuelle à trouver un paramètre de rigidité artérielle qui serait indépendant de la pression artérielle opérationnelle[236, 239, 240].

4.5 Physiopathologie de la rigidité aortique

Physiologiquement, les caractéristiques géométriques et élastiques de l'aorte permettent d'une part de minimiser la résistance au flot (et donc de réduire le travail du cœur) et d'autre part d'amortir la pulsatilité du flot sanguin générée par la contraction cyclique du ventricule gauche. Avec le vieillissement ou en présence de conditions pathologiques, l'aorte perd sa capacité à se distendre et accommode moins l'arrivée du volume de sang éjecté[241-243]. Ainsi, la rigidité aortique a un effet important sur le myocarde en augmentant la postcharge. De plus, la diminution du retour élastique de la paroi artérielle engendre un affaissement de la pression durant la période diastolique, pouvant limiter la perfusion myocardique, quoique cet effet présumé soit contesté[243]. Les conséquences mécaniques de la rigidité aortique, combinées à la vision traditionnelle de la propagation des ondes de pression (Section 3.4) sont les fondements explicatifs des relations observées entre le $cf-PWW$ et l'hypertrophie du ventricule gauche, l'ischémie myocardique, la dysfonction diastolique et l'insuffisance cardiaque[114]. Toutefois, l'effet néfaste de la rigidité aortique sur l'hémodynamie périphérique, dont les dommages engendrés aux organes sensibles, semble mieux s'expliquer par un nouveau concept, le gradient de rigidité artérielle.

4.5.1 Théorie du gradient de rigidité artérielle

Les fonctions, le diamètre et la structure bien distincts des divers segments artériels de la macrocirculation sont des manifestations de l'hétérogénéité de l'arbre artériel. Le contenu en élastine de plus en plus faible et la diminution du diamètre à mesure que la distance par rapport au cœur augmente engendrent une augmentation constante de la rigidité artérielle, de l'aorte à la périphérie. Cette réalité définit la condition physiologique du gradient de rigidité artérielle. En somme, le gradient de rigidité artérielle diffère de la rigidité aortique

seule du fait qu'il considère aussi l'interrelation entre la rigidité aortique et les autres segments artériels de la macrocirculation. Cette interrelation est particulièrement importante en ce qui a trait à la propagation des ondes.

4.5.1.1 Condition physiologique

Contrairement à l'AIx et la PP, les ondes réfléchies ne sont pas considérées délétères dans le concept de gradient de rigidité artérielle, mais plutôt protectrices envers la périphérie. L'onde de pression incidente est progressivement atténuée dans son voyage vers la périphérie en raison des nombreux sites de réflexion présents sur son chemin (embranchements, rétrécissement du diamètre, etc.), en plus de la viscosité de la paroi (Figure 4.3-a). Les ondes réfléchies jouent donc un rôle critique au niveau du système artériel en limitant l'énergie pulsatile qui pénètre dans la microcirculation, protégeant les organes contre les dommages liés à une haute pulsatilité[244].

4.5.1.2 Condition pathologique

Or, avec le vieillissement ou sous certaines conditions pathologiques, l'aorte se rigidifie jusqu'à devenir potentiellement aussi rigide sinon plus rigide que les segments artériels périphériques. Alors, le gradient de rigidité artériel s'atténue, voir s'inverse. D'un point de vue central, la rigidité aortique altère la fonction cardiaque par une augmentation de la postcharge, tel que mentionné précédemment (section 3.4.1). L'onde incidente générée par le ventricule gauche devient plus forte, est moins réfléchi au niveau des sites de réflexion majeurs et pénètre avec une plus grande part d'énergie pulsatile au niveau de la microcirculation (Figure 4.3-b)[245]. Cet effet peut potentiellement augmenter la réponse vasculaire myogénique et la dysfonction endothéliale, diminuer la perfusion des organes et ultimement mener à une dysfonction de l'organe[244].

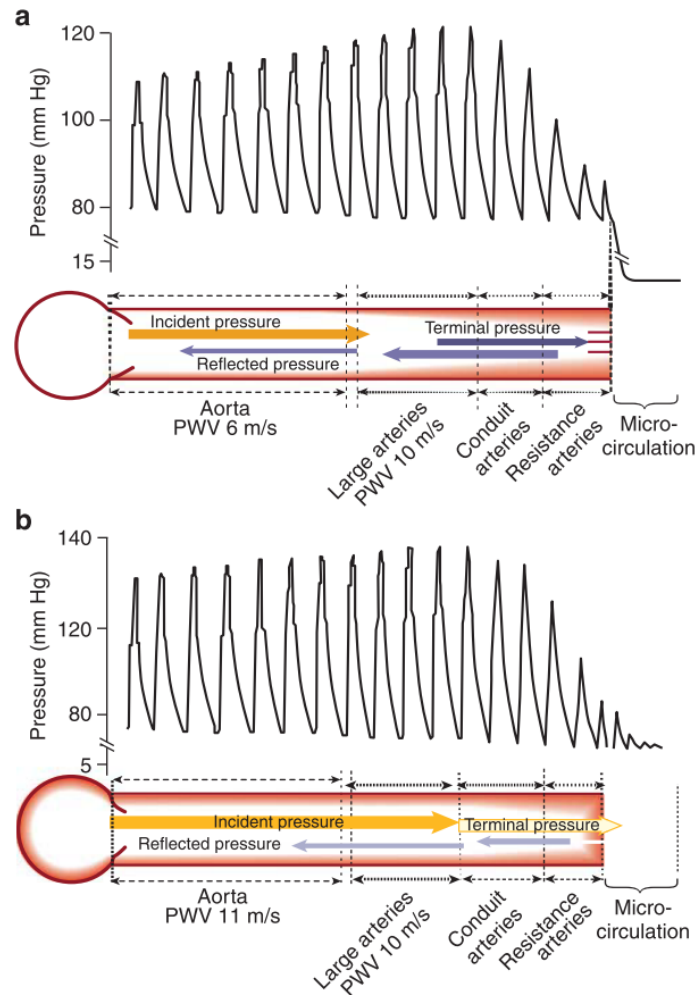


Figure 4.3. Impact hémodynamique du gradient de rigidité artérielle. Dans une condition physiologique (a), le gradient de rigidité artérielle (rigidité aortique < rigidité des artères de conduction) limite la pulsativité de la pression et atténue l'onde de pression incidente par les réflexions de l'onde, protégeant la microcirculation. Dans une condition pathologique (b), le gradient de rigidité s'atténue, se perd voire s'inverse par l'augmentation marquée de la rigidité aortique. Une plus grande pulsativité est engendrée et l'onde incidente s'atténue moins sur son parcours, rejoignant la microcirculation avec plus d'énergie pulsatile. Figure originale, reproduite avec permission[246].

Les reins et le cerveau, des organes à haut flot, peuvent être particulièrement plus susceptibles à ces effets dommageables liés à l'atténuation du gradient de rigidité artérielle. En effet, la rigidité aortique est associée à une microalbuminurie et une diminution du DFG, relation partiellement médiée par une augmentation de la pulsativité du flot sanguin rénal et de la résistance vasculaire rénale ainsi que par une diminution du volume artériel cortical au niveau rénal[247, 248]. Par ailleurs, une relation négative a été observée entre la rigidité aortique et la perfusion de plusieurs régions du cerveau, relation qui demeure

significative même après ajustements pour l'âge, le sexe, la race, la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la médication cardiovasculaire[249]. Dans un même ordre d'idée, Mitchell et al.[250] ont rapporté que la rigidité aortique et une réflexion atténuée de l'onde au niveau de l'interface carotide-aorte étaient associées à un flot cérébral pulsatile excessif, pouvant endommager la microcirculation et mener à une diminution du volume du cerveau accompagnée de conséquences telles qu'une augmentation du risque d'infarctus subcorticaux silencieux et des scores diminués dans différents domaines cognitifs. Dans l'ensemble, ces études supportent le concept que l'atténuation ou l'inversion du gradient de rigidité artérielle altère la régulation du flot sanguin et mène à des dommages au niveau des organes par la transmission d'une plus grande pulsatilité à la microcirculation.

4.5.1.3 Atténuation ou inversion du gradient

La rigidité aortique est présumée être le principal (sinon l'unique) déterminant de l'altération du gradient de rigidité artérielle[246]. En effet, les études actuellement disponibles, essentiellement élaborées avec un devis transversal, démontrent bien une augmentation plus marquée avec l'âge de la rigidité aortique comparativement à la rigidité des segments musculaires [154, 192, 251-253]. Cette disparité mène à une égalisation des rigidités vers la mi-cinquantaine (entre 50 et 65 ans), suivie d'une inversion des rigidités au-delà[153, 246, 254]. Dans le contexte de la maladie rénale chronique, cette inversion du gradient de rigidité artérielle a été observée au niveau du stade 3, particulièrement entre le stade 3a et 3b[254].

4.5.1.3.1 Progression de la rigidité aortique (cf-PWV)

Hormis dans un contexte d'insuffisance rénale terminale[255], seule la rigidité aortique a été évaluée par des études longitudinales. Ces études montrent que la progression annuelle de la rigidité aortique s'accroît avec l'âge, des pressions (systolique, moyenne) plus élevées et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension artérielle)[256-259]. Ceci pourrait expliquer l'augmentation de la *cf-PWV* de type exponentiel (quadratique) avec l'âge[152, 252] et la variabilité de plus en plus grande des valeurs de *cf-PWV* avec les décennies[152], tel que montré par la figure 4.4.

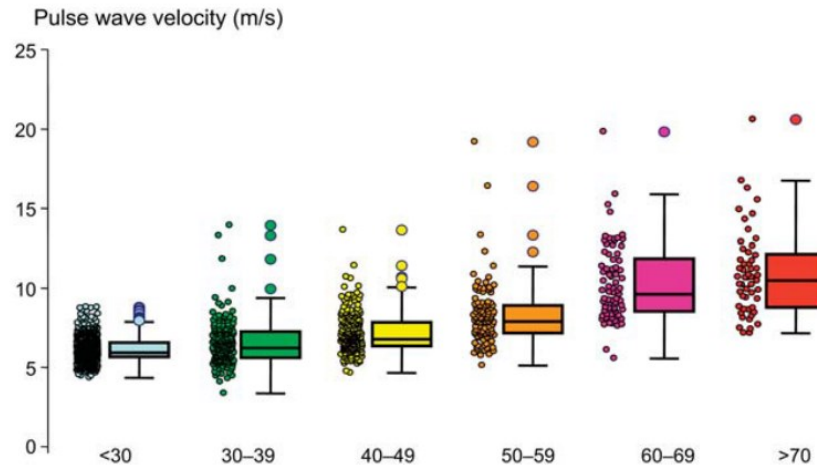


Figure 4.4. Valeurs normales de *PWW*, moyennes selon l'âge (N=1455 adultes sains, sans hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie ou antécédent cardiovasculaire). Figure originale de European Society of Cardiology[152].

4.5.1.3.1 Progression de la rigidité des artères musculaires de conduction

Les artères musculaires de moyen calibre, physiologiquement plus rigides que l'aorte, sont différemment affectées par l'âge et les conditions pathologiques[253, 260, 261]. La «progression» de leur rigidité au fil des décennies, bien moindre qu'au niveau aortique, semble plutôt atteindre un plateau vers la cinquantaine donnant l'apparence d'une certaine stabilité au fil des ans[153, 253, 262, 263]. Dans une cohorte de patients non-diabétiques âgés en moyenne de 71 ± 11 ans, Cameron et al.[260] ont plutôt observé une diminution de la vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale (*cr-PWW*) avec l'âge, association non significative, mais non ajustée pour la pression artérielle moyenne. Pareillement, Zanolini et al.[254] rapportent une diminution de la *cr-PWW* ($\beta = -0.1 \text{ m/s (10 ans)}$, $p = 0.22$, mais non ajustée pour la pression artérielle) avec les décennies dans une population avec une maladie rénale chronique de stades 3-4. À ma connaissance, une seule équipe s'est penchée sur la progression longitudinale de la rigidité artérielle de segments élastique et musculaire. Notre équipe a ainsi observé, auprès d'une population en dialyse, une régression significative de la *cr-PWW* indépendante de la pression artérielle de l'ordre de 0.66 m/s/an ($p < 0.001$)[255].

4.6 Conclusion

La logique physiopathologique de l'impact hémodynamique de la rigidité aortique a entraîné une focalisation de l'intérêt vers la rigidité de l'aorte aux dépens des artères à

prédominance musculaire. Il est dorénavant reconnu que la rigidité aortique est le déterminant prépondérant de l'hypertension systolique isolée survenant avec le vieillissement, en plus d'être un facteur de risque indépendant de la mortalité. Toutefois, les dommages aux organes semblent mieux expliqués par le concept de gradient de rigidité artérielle, qui intègre la relation entre la rigidité aortique et les segments artériels environnants. Encore une fois, l'hétérogénéité de l'arbre artériel est mise en lumière par l'évolution bien distincte avec l'âge de la rigidité des segments artériels centraux et périphériques.

Problématique et hypothèse

Problématique

La population en insuffisance rénale terminale est caractérisée par un haut risque de mortalité, déterminé en partie par une rigidité aortique prématurée et accélérée. Toutefois, les mécanismes exacts à l'origine de cette rigidité accrue ne sont que peu connus. Parallèlement, l'impact physiopathologique de la rigidité aortique s'explique mieux à travers le concept du gradient de rigidité artérielle. Les propriétés mécaniques des grandes artères à prédominance musculaire étant considérées relativement stables à travers le temps, la détérioration du gradient de rigidité serait essentiellement causée par l'augmentation de la rigidité aortique. Or, notre équipe a observé dans une étude longitudinale auprès de patients dialysés que la rigidité brachiale diminue significativement avec le temps, ce qui aurait comme effet d'accentuer l'inversion du gradient de rigidité artérielle.

Hypothèse générale : Ces observations suggèrent que la rigidité aortique isolée ne peut expliquer à elle seule l'altération du gradient de rigidité artérielle et les conséquences hémodynamiques qui y sont associées. Ainsi, le gradient de rigidité artérielle devrait être un meilleur indicateur du risque de mortalité dans la population ayant une maladie rénale chronique. Nous avons donc proposé un paramètre du gradient de rigidité artérielle basé sur les rigidités artérielles centrales et périphériques, le *aortic-to-brachial PWV ratio* ($PWV\ ratio = cf-PWV / cr-PWV$) afin d'évaluer l'effet combiné de la rigidité aortique et d'une faible rigidité brachiale.

Objectifs généraux

Les objectifs principaux de cette thèse étaient

1. de déterminer l'effet ajouté de cette régression de la rigidité brachiale sur le risque de mortalité toutes causes par le concept du gradient de rigidité artérielle.
2. d'examiner les effets hémodynamiques du gradient de rigidité artérielle.
3. d'examiner les déterminants de la rigidité des segments artériels musculaires.

Les objectifs spécifiques et la méthodologie détaillée de chacun des projets seront présentés dans les chapitres subséquents.

Chapitre 5

5.1 Article publié

Active Vitamin D and Accelerated Progression of Aortic Stiffness in Hemodialysis Patients: A Longitudinal Observational Study

Catherine FORTIER MSc^{1,2}, Fabrice MAC-WAY MD^{1,2}, Sacha A. DE SERRES MD MSc^{1,2}, Karine MARQUIS PhD¹, Pierre DOUVILLE^{3,4}, Simon DESMEULES MD^{1,2}, Richard LARIVIÈRE PhD^{1,2}, and Mohsen AGHARAZII MD^{1,2}

¹ CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

² Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

³ Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

⁴ Département de biologie médicale, CHU de Québec-L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

*This is a pre-copyedited, author-produced version of an article accepted for publication in **American Journal of Hypertension** following peer review. The version of record*

Fortier, C., Mac-Way, F., De Serres, S. A., Marquis, K., Douville, P., Desmeules, S., ... Aggarazii, M. (2014). Active Vitamin D and Accelerated Progression of Aortic Stiffness in Hemodialysis Patients: A Longitudinal Observational Study. *American Journal of Hypertension*, 27(11), 1346–1354.

is available online at: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu057>

RÉSUMÉ

L'hyperparathyroïdie secondaire de la maladie rénale chronique est traitée par l'administration de vitamine D, principalement sous la forme d'alphacalcidol (α -calcidol). Nous avons émis l'hypothèse que de hautes doses d' α -calcidol puissent mener aux calcifications vasculaires et à une progression accélérée de la rigidité aortique. Cette étude longitudinale et observationnelle a été conduite auprès de 85 patients hémodialysés. Une progression accentuée de la rigidité aortique a été observée chez les patients qui prenaient des doses pharmacologiques (≥ 2 $\mu\text{g/semaine}$) comparativement à ceux prenant des doses < 2 $\mu\text{g/semaine}$. Après des ajustements pour les changements de pression artérielle moyenne, la durée du suivi et les paramètres du métabolisme minéral, les doses pharmacologiques d' α -calcidol étaient toujours associées à un taux plus élevé de progression de la rigidité aortique. Cette étude suggère d'investiguer spécifiquement les effets vasculaires de la posologie de la vitamine D active dans le traitement des désordres minéraux de la maladie rénale chronique.

ABSTRACT

Background: We hypothesized that high-dose active vitamin D therapy in the form of alphacalcidol used to treat secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease could lead to vascular calcification and accelerated progression of aortic stiffness.

Methods: We conducted an observational study in 85 patients on chronic hemodialysis, among which 70 were taking a weekly dose of α -calcidol of $<2 \mu\text{g}$ and 15 were taking a weekly dose of $\geq 2 \mu\text{g}$ (pharmacological dose). Parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, and α -klotho were determined. Aortic stiffness was assessed by determination of carotid–femoral pulse wave velocity (cf-PWV) at baseline and after a mean follow-up of 1.2 years. A multivariable regression model was used to evaluate the impact of pharmacological dose of α -calcidol on the progression of aortic stiffness.

Results: At baseline, clinical, biological, and hemodynamic parameters were similar. At follow-up, cf-PWV increased more in patients with pharmacological dose of α -calcidol ($0.583 \pm 2.291 \text{ m/s}$ vs. $1.948 \pm 1.475 \text{ m/s}$; $P = 0.04$). After adjustment for changes in mean blood pressure and duration of follow-up, pharmacological dose of α -calcidol was associated with a higher rate of progression of cf-PWV (0.969 m/s ; 95% confidence interval = $0.111\text{--}1.827$; $P = 0.03$), and this association persisted after further adjustments for parameters of mineral metabolism.

Conclusions: In this study, pharmacological dose of α -calcidol was associated with accelerated progression of aortic stiffness. This study suggests that the vascular safety of active vitamin D posology may need to be specifically addressed in the treatment of chronic kidney disease–related bone mineral disorder.

Key Words: α -calcidol ■ aortic stiffness ■ blood pressure ■ chronic kidney disease ■ hemodialysis ■ hypertension ■ parathyroid hormone ■ vitamin D

INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with advanced chronic kidney disease (CKD). The risk of cardiovascular mortality in hemodialysis patients is 10–20 times higher than in the general population, even after stratification for traditional cardiovascular risk factors[1]. Aortic stiffness, a nontraditional cardiovascular risk factor that results in increased central pulse pressure, cardiac workload, and left ventricular hypertrophy, has been shown to be a strong predictor for cardiovascular morbidity and mortality in CKD[2-4]. Even in earlier stages of CKD, the decline in renal function is associated with a higher degree of aortic stiffness at follow-up[5,6].

In a longitudinal study with repeated measurements of aortic stiffness, we have shown that the rate of progression of aortic stiffness is accelerated in patients undergoing hemodialysis. Our findings suggested that, although traditional cardiovascular risk factors may play some role in the progression of aortic stiffness before development of advanced CKD, the increased rate of progression of aortic stiffness in CKD patients on dialysis is probably determined by specific CKD-related risk factors[7]. The mechanisms of aortic stiffness in CKD still remain poorly understood. However, vascular calcification seems to play a dominant role in the alteration of biomechanical properties of the arterial wall[8-10]. CKD mineral and bone disorder and, more specifically, hyperphosphatemia play key roles in the transdifferentiation of vascular smooth muscle cells into an osteoblastic phenotype, therefore promoting vascular calcification[11]. In CKD, because there is a lack of activation of vitamin D by a reduction in 1- α -hydroxylase activity that is usually performed by the kidney, the use of 1- α -hydroxy-vitamin D (α -calcitriol) or other forms of active vitamin D have become the cornerstone of therapy for the treatment of CKD mineral and bone disorder[12-14]. However, the impact of high-dose (pharmacological) active vitamin D therapy on vascular health is at best controversial. In a procalcifying media *in vitro*, active vitamin D therapy can stimulate vascular smooth muscle cell transdifferentiation into osteoblast-like cells and promote vascular calcification[15-21].

In the context of this study, we hypothesized that pharmacological dose of active vitamin D may result in accelerated progression of aortic stiffness in CKD. Therefore, we examined the impact of active vitamin D therapy on the rate of progression of aortic stiffness in a group of hemodialysis patients.

METHODS

Study design and population

This was a single-center, observational, longitudinal study examining the impact of active vitamin D therapy on the rate of progression of aortic stiffness, which was conducted at CHU de Québec–L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital. Between August 2006 and January 2009, 126 patients underwent extensive evaluation for medical history, laboratory data, pharmacological treatment, and hemodynamic parameters of arterial stiffness at baseline and after a mean follow-up of 1.2 ± 0.4 years. This cohort of patients was composed of adult patients on chronic hemodialysis (>3 months) with stable dry weight and adequate dialysis. The exclusion criteria of the cohort were any clinical conditions that would hamper hemodynamic measurements (absence of femoral pulse; systolic blood pressure (SBP) of <90 mm Hg) or acute episode of illness (infection, acute heart failure, active bleeding), as previously reported[7]. Because warfarin therapy may be associated with vascular calcification, we specifically excluded patients who were exposed to warfarin ($n = 41$) between the 2 sets of evaluations (observation period) for this study. Eighty-five subjects met the study criteria. Subjects were then divided into 2 groups based on the weekly dose of α -calcidiol of $0\text{--}1.99\mu\text{g/wk}$ ($<2\mu\text{g/week}$) or $\geq 2\mu\text{g/week}$ (pharmacological dose). The cutoff of $2\mu\text{g/week}$ of α -calcidiol was arbitrarily chosen because it was assumed to be more than what is generally considered to be supplementation. α -Calcidiol was administered orally at bedtime 1–7 times per week after dialysis session. The dose of α -calcidiol was adjusted according to the treating physician during the observation period. The study was approved by the institutional review board and was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki. All patients provided informed consent.

Objectives

The primary objective of the study was to evaluate the impact of α -calcitriol dose on the rate of progression of aortic stiffness after adjustments for changes in mean blood pressure (BP) and duration of follow-up. The secondary objectives were to examine whether the impact of α -calcitriol on the rate of progression of aortic stiffness is related to (i) hormones involved in CKD-related disorder of mineral metabolism such as 25-hydroxy-vitamin D (25-(OH)D), parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF-23), and α -Klotho; and (ii) comorbidities such as age, diabetes, and cardiovascular disease.

Arterial parameters

Hemodynamic measurements were performed after 15 minutes of rest in a supine position before the midweek dialysis session. In case of an arteriovenous fistula, measurements were performed on the contralateral arm. Brachial artery BP was recorded using an automatic sphygmomanometer BPM-100 (BP-Tru, Coquitlam, Canada). BP was recorded 6 times, with a 2-minute interval between each measurement, and the average of the last 5 measurements was used to determine the brachial SBP and diastolic BP[22]. We determined carotid–femoral pulse wave velocity (cf-PWV) using Complior® SP (Artech Medical, Pantin, France), as described previously[23]. Three consecutive recordings were performed to determine the transit time, followed by measurement of direct distance between the 2 probes to calculate PWV by dividing the travel distance by transit time. All measurements were performed by experienced investigators, with an intrasession coefficient of variation of <3%. For the purpose of comparison with the reference values published, standard cf-PWV was obtained, taking into account differences in the transit time using the maximal upstroke algorithm and the overestimation of true distance by multiplying direct distance by 0.8[24]. An abnormal cf-PWV was defined as a standard cf-PWV that is superior to the decade-specific 90th percentile of age for normal subjects[24]. To assess the impact of arterial stiffness on central pulse wave profile, radial pulse wave profile was recorded by applanation tonometry after recalibration with systolic and diastolic brachial BP (SphygmoCor system®; AtCor Medical, Sydney, Australia). Three consecutive recordings were performed, and central pulse wave profile was constructed using the generalized transfer function, from which central SBP, diastolic BP, mean BP, and heart

rate-adjusted central augmentation index (AIx) were derived as previously described and validated[25].

Parameters of mineral metabolism and other biochemical assays

All tests were performed on blood samples obtained before the second dialysis of the week. PTH was measured with the PTH stat assay from Roche Diagnostics (Laval, QC, Canada) using 2 antibodies reactive with epitopes in the amino acid regions 26–32 and 55–64. Plasma α -klotho and FGF-23 C-terminal levels were assessed by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay kit, according to their respective manufacturer protocol (Immuno-Biological Laboratories, Takasaki, Gunma, Japan; 2nd generation, Immutopics, San Clemente, CA). 25-(OH)D was measured by using the 25-hydroxy vitamin D Direct EIA kit (Immunodiagnostic Systems, Fountain Hills, AZ), which measures both vitamin D2 and D3. C-reactive protein was measured by an immunoturbidimetric method. Dialysis dose, lipid profile, mineral metabolism, hemoglobin, and iron reserves were performed by clinical biochemistry laboratory on predialysis samples.

Data analysis

Data are expressed as means $\pm$ SD or median (25th–75th percentiles). Mann–Whitney *U* and Fisher exact tests were used to compare baseline parameters between groups. Changes (Δ : follow-up – baseline) in cf-PWV were adjusted for changes in mean BP and duration of follow-up by means of linear regression. For secondary objectives, we constructed a multivariable regression model that also included sequentially dialysis vintage, 25-(OH)D, PTH, FGF-23, and α -klotho, then age, sex, diabetes, and cardiovascular disease. Data that did not follow normal distribution were log10 transformed (dialysis vintage, PTH, FGF-23, α -klotho). A 2-tailed *P* value <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Patient population

The baseline characteristics of the groups are shown in Table 5.1. The groups were similar in terms of age, weight, and comorbidities (diabetes, hypertension, and cardiovascular disease). The proportion of patients on statins and angiotensin-converting enzyme

inhibitors/angiotensin receptor blockers were not statistically different. Parameters of mineral metabolism were also similar except for nonsignificantly higher levels of PTH in the pharmacological α -calcidol group. The proportion of patients on calcium-based phosphate binders and the median dose of calcium were similar in both groups.

Table 5.1. Baseline clinical and biological characteristics

Parameters	α -Calcidol <2 μ g/wk (n = 70)	α -Calcidol $\geq$ 2 μ g/wk (n = 15)	P value
Age, y	65 $\pm$ 16	58 $\pm$ 21	0.12
Men	39 (56)	12 (80)	0.08
Weight, kg	73.7 $\pm$ 19.6	75.1 $\pm$ 15.1	0.80
Body mass index, kg/m ²	27.4 $\pm$ 6.5	27.6 $\pm$ 6.9	0.91
Smoking, active or past history	25 (36)	5 (33)	0.86
Hypertension	65 (93)	13 (87)	0.43
Diabetes	34 (49)	7 (47)	0.89
CVD	40 (57)	6 (40)	0.23
Dialysis vintage, y	3.7 (0.3–26.2)	4.9 (0.6–19.8)	0.24
Duration of dialysis session, min	220 $\pm$ 26	222 $\pm$ 19	0.78
Kt/v	1.73 $\pm$ 0.31	1.67 $\pm$ 0.22	0.88
Dialysis catheter	13 (19)	2 (13)	0.73
Medication			
α -calcidol, μ g/wk ^a	0.3 (0.0–0.9)	2.3 (2.0–5.3)	—
Calcium	54 (77)	11 (73)	0.75
Calcium daily dose, mg/d	1,000 (500–1,500)	1,000 (250–1,500)	0.37
ACEI/ARB	28 (40)	4 (27)	0.34
Statins	41 (59)	8 (53)	0.71
Mineral metabolism			
PTH, ng/L	220 (161–396)	426 (203–657)	0.14
Calcium, mmol/L	2.19 $\pm$ 0.15	2.18 $\pm$ 0.18	0.99
Albumin, g/L	39 $\pm$ 3	40 $\pm$ 4	0.14
Phosphate, mmol/L	1.45 $\pm$ 0.41	1.45 $\pm$ 0.36	0.62
Calcium-phosphate product, mmol ² /L ²	3.23 $\pm$ 0.96	3.33 $\pm$ 0.68	0.67
Alkaline phosphatase, U/L	85 (67–124)	103 (71–184)	0.11
25-(OH)D, nmol/L	37.1 $\pm$ 16.3	35.6 $\pm$ 8.8	0.62
α -Klotho, pg/ml	246 (178–352)	368 (213–820)	0.25
FGF-23, RU/ml	1,154 (597–2,880)	1,578 (713–4,339)	0.68

C-reactive protein, mg/L	5.5 (2.5–12.1)	4.8 (2.5–12.8)	0.93
Anemia parameters			
Hemoglobin, g/L	116.2±11.9	121.1±7.99	0.10
Transferin, g/L	1.67±0.27	1.76±0.31	0.38
Ferritin, µg/L	361±310	323±193	0.78
Transferrin saturation	0.26±0.13	0.27±0.14	0.33
Lipid profile			
Total cholesterol, mmol/L	3.53±1.00	3.28±1.51	0.97
LDL, mmol/L	1.79±0.69	1.97±0.52	0.26
HDL, mmol/L	1.03±0.36	1.00±0.34	0.79
TG, mmol/L	1.91±1.19	1.77±1.10	0.65

Results are means ± SD, no. (%), or median (25th–75th percentiles). Abbreviations: 25-(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; CVD, cardiovascular disease; FGF-23, fibroblast growth factor 23; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PTH, parathyroid hormone; TG, triglycerides.

^a Indicates the average weekly dose of α -calcidol during the observation period.

Arterial parameters are shown in Table 5.2. At baseline, SBP and AIx were significantly lower and cf-PWV was nonsignificantly lower in the pharmacological group. However, the proportion of patients with abnormally high cf-PWV (>90th decade-specific percentile) was similar in both groups.

Table 5.2. Hemodynamic parameters at baseline and follow-up

Parameters	α -Calcidol <2 µg/wk (n = 70)	α -Calcidol ≥ 2µg/wk (n = 15)	P value
Brachial hemodynamic parameters			
SBP, mm Hg	130.4±25.1	116.7±17.0	0.01
DBP, mm Hg	67.7±14.6	65.7±12.8	0.78
HR, bpm	68.5±11.2	71.3±8.1	0.22
Central hemodynamic parameters			
SBP, mm Hg	120.6±24.2	105.8±17.0	0.03
DBP, mm Hg	68.7±14.9	66.6±13.1	0.61
MBP, mm Hg	89.8±17.8	82.8±13.6	0.15
Δ MBP, mm Hg	3.6±16.2	12.0±19.0*	0.17
AIx@75, %			
Baseline	27.9±9.3	19.0±8.2	0.001
Follow-up	29.7±9.7	25.4±9.9	0.13

Δ AIx@75	1.7±7.2*	6.4±7.8**	0.03
Aortic stiffness			
Baseline			
cf-PWV, m/s	13.32±3.88	11.56±3.59	0.12
Standard cf-PWV, m/s	12.43±4.18	10.59±4.05	0.12
Abnormal cf-PWV	37 (53)	6 (40)	0.37
Follow-up			
cf-PWV, m/s	13.83±3.60	13.50±4.05	0.77
Standard cf-PWV, m/s	13.06±3.90	12.70±4.39	0.77
Abnormal cf-PWV	40 (57)	9 (60)	0.84
Progression			
Δ cf-PWV, m/s	0.583±2.291*	1.948±1.475**	0.04
Δ cf-PWV, %	6.3±17.0	19.9±21.8**	0.01

Results are means ± SD or no. (%). Abbreviations: Δ AIx@75, changes in augmentation index adjusted for heart rate; Δ cf-PWV, changes in carotid-femoral pulse wave velocity; Δ MBP, changes in mean blood pressure; AIx@75, augmentation Index adjusted for heart rate; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure; SBP, systolic blood pressure. * $P < 0.05$ as compared with baseline values within each group. ** $P < 0.001$ as compared with baseline values within each group.

Impact of α -calcidiol on arterial parameters

After a mean follow-up of 1.2 years, both groups had a significant progression of cf-PWV (Table 5.2). The progression of cf-PWV, unadjusted and adjusted for changes in mean BP and duration of follow-up, was accelerated in the group of patients with pharmacological dose of α -calcidiol (Figure 5.1). Simultaneously, AIx increased in both groups but to a higher extent in the pharmacological dose group. In multivariable analysis, after adjusting for age, sex, cardiovascular disease, dialysis vintage, duration of follow-up, and changes in central mean BP, pharmacological dose of α -calcidiol was still significantly associated with a faster progression of AIx by 3.4% (95% confidence interval (CI) = 0.14–6.74; $P = 0.04$). To examine whether the association between pharmacological dose of α -calcidiol and progression of aortic stiffness may be related to confounding effects, we performed secondary analyses. After adjustment for 25-(OH)D, PTH, FGF-23, and α -klotho, pharmacological dose of α -calcidiol was still significantly associated with a higher rate of progression of aortic stiffness (Table 5.3, model 2). In this model, independent of α -calcidiol dose, only lower PTH levels were associated with an increased rate of progression of aortic stiffness.

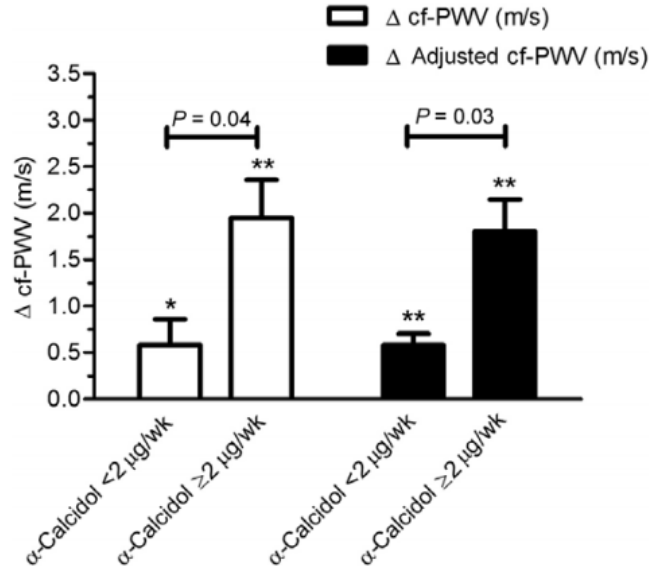


Figure 5.1. Progression of aortic stiffness according to weekly dose of α -calcidol. Changes in aortic stiffness as measured by changes (Δ) in carotid–femoral pulse wave velocity (cf-PWV) ($\square$) and adjusted for changes in mean blood pressure and duration of follow-up ($\blacksquare$) in patients according to the weekly dose of α -calcidol. * $P < 0.05$ as compared with baseline, ** $P < 0.001$ as compared with baseline.

A subsequent model that took into account other comorbidities (model 3: age, sex, diabetes, and cardiovascular disease) still showed a significant independent effect of pharmacological dose of α -calcidol on the accelerated progression of aortic stiffness. As part of the sensitivity analysis, we included baseline cf-PWV into model 4 and still showed no impact on the magnitude of effect of pharmacological dose of α -calcidol on the rate of progression of aortic stiffness. We also examined and found no quadratic relationship between α -calcidol dose and the rate of progression of aortic stiffness (linear component: slope = -0.026, $P = 0.90$; quadratic component: slope = 0.015, $P = 0.30$). We then divided the patients into 3 categories (no α -calcidol; $0 < \alpha$ -calcidol $< 2 \mu\text{g}/\text{week}$; and α -calcidol $\geq 2 \mu\text{g}/\text{week}$) and examined the impact of this categorization on the rate of progression of aortic stiffness (Figure 5.2). Upon further examination, we found that heart rate, serum calcium, phosphate, C-reactive protein, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, and statins did not influence the impact of pharmacological dose of α -calcidol on the rate of progression of aortic stiffness.

Table 5.3. Determinants of changes in aortic stiffness

Outcome	Predictors	β	95 % CI	P value
Δ cf-PWV, m/s				
Model 1	α -Calcidol ≥ 2 μ g/wk	0.969	0.111 to 1.827	0.03
Model 2	α -Calcidol ≥ 2 μ g/wk	1.015	0.219 to 1.812	0.01
	25-(OH)D	0.001	-0.024 to 0.027	0.92
	Log10 PTH	-1.278	-2.434 to -0.121	0.03
	Log10 FGF-23	-0.265	-1.081 to 0.551	0.53
	Log10 α -klotho	0.395	-0.743 to 1.532	0.496
Model 3	α -Calcidol ≥ 2 μ g/wk	1.013	0.217 to 1.808	0.01
	25-(OH)D	-0.002	-0.026 to 0.023	0.90
	Log10 PTH	-1.276	-2.563 to 0.010	0.052
	Log10 FGF-23	-0.209	-1.227 to 0.808	0.69
	Log10 α -klotho	0.366	-0.798 to 1.530	0.54
Model 4	α -Calcidol ≥ 2 μ g/wk	0.939	0.111 to 1.767	0.03
	25-(OH)D	-0.002	-0.026 to 0.022	0.85
	Log10 PTH	-1.098	-2.428 to 0.232	0.11
	Log10 FGF-23	-0.400	-1.389 to 0.589	0.43
	Log10 α -klotho	0.224	-1.061 to 1.510	0.73

Model 1 was adjusted for mean blood pressure and duration of follow-up. Model 2 was adjusted for parameters in model 1 plus dialysis vintage. Model 3 was adjusted for parameters in model 2 plus age, sex, cardiovascular disease, and diabetes. Model 4 was adjusted for parameters in model 3 plus baseline carotid–femoral pulse wave velocity (cf-PWV). Abbreviations: 25-(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; FGF-23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

Relationship between parameters of mineral metabolism and aortic stiffness

For comparison with previous studies that have looked at the relationship between aortic stiffness and parameters of mineral metabolism in a cross-sectional fashion, we performed exploratory analysis between baseline cf-PWV and PTH, 25-(OH)D, FGF-23, and α -klotho (Table 5.4). There were no significant relationships between PTH, α -klotho, and cf-PWV, whereas the negative association between baseline cf-PWV, FGF-23, and 25-(OH)D was no longer significant after correction for age.

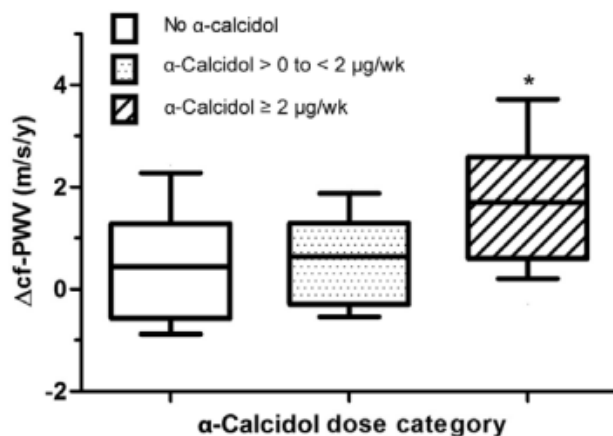


Figure 5.2. Progression of aortic stiffness according to 3 α -calcidol weekly doses. The box plot represents changes in aortic stiffness as measured by changes (Δ) in carotid–femoral pulse wave velocity (cf-PWV) adjusted for changes in mean blood pressure and duration of follow-up in patients according to the 3 categories of baseline weekly dose of α -calcidol (no α -calcidol (n=37); α -calcidol of 0–2 μ g/week (n=33); ≥ 2 μ g/week (n=15)). The whiskers represent 10th and 90th percentiles. * $P < 0.05$ as compared with 2 other groups.

Table 5.4. Relationship between parameters of mineral metabolism and baseline aortic stiffness

Outcome parameter	Predictor	Model	Slope (95 % CI)	P value
cf-PWV, m/s	Log 10 PTH, ng/L	Unadjusted	0.03 (-2.3 to 2.3)	0.98
		Unadjusted	-0.05 (-0.10 to -0.004)	0.03
		Adjusted ^a	-0.03 (-0.07 to 0.01)	0.15
	Log 10 FGF-23, RU/ml	Unadjusted	-3.3 (-5.0 to -1.6)	<0.001
		Adjusted ^a	-1.1 (-3.2 to 0.82)	0.25
	α -Klotho, pg/ml	Unadjusted	-1.1 (-3.8 to 1.5)	0.40

Abbreviations: 25-(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; cf-PWV, carotid–femoral pulse wave velocity; FGF-23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone.

^a: Adjusted for age using linear regression.

DISCUSSION

This observational study shows, for the first time, that the use of pharmacological dose of α -calcidol in hemodialysis patients is associated with an accelerated progression of aortic stiffness and a higher progression of central AIX. This effect was not related to comorbidities and other parameters of mineral metabolism.

Active vitamin D therapy has been the cornerstone of treatment of patients with CKD mineral and bone disorder. Observational studies suggest that active vitamin D or vitamin D analogs are associated with a survival benefit in dialysis population[12-14]. The discovery of vitamin D receptor in cardiovascular system and initial results showing reversal of left ventricular hypertrophy by active vitamin D therapy led to the proposition that vitamin D may have cardiovascular benefits[26-28]. However, a more recent randomized controlled trial failed to show an improvement in cardiac structure and function in nondialysis CKD patients by vitamin D analog paricalcitol[29]. Furthermore, a recent observational study that analyzed Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study data concluded that vitamin D was associated with a survival benefit in models prone to bias because of unmeasured confounding factors and that no improvement in mortality was observed using models that tend to be more independent of unmeasured confounding factors[30].

Olgaard and Lewin have well captured the dilemma regarding indication, uses, and misuses of active vitamin D in CKD patients[31]. The role of vitamin D in the process of vascular calcification still remains ambiguous in humans. In observational studies, Shroff and colleagues[32] suggested that there may be a U-shaped relationship between serum calcitriol levels and vascular calcification in a pediatric CKD population. Two cross-sectional studies in non-CKD populations reported an inverse association between calcitriol and coronary artery calcification[33,34], whereas another study failed to demonstrate any associations[35]. The potential role of renal and extrarenal activation of vitamin D in relation to vascular disease has been well detailed in a review article by Richart and colleagues[36]. In our study, 25-(OH)D was associated with baseline aortic stiffness, but this relationship was no longer significant after correction for age. The level of 25-(OH)D was not associated in any manner with the rate of progression of aortic stiffness in either univariable or multivariable models. In our population, we failed to see a quadratic (U-shaped) relationship between α -calcidol dose and rate of progression of aortic stiffness, and the visual examination of Figure 5.2 does not give a signal toward such a U-shaped relationship. The noticeable effect of pharmacological dose of α -calcidol on the rate of progression of aortic stiffness is in keeping with the potentially toxic and procalcifying

effects of high-dose active vitamin D therapy. Indeed, in vascular smooth muscle cell cultures, active vitamin D treatment enhances osteoblastic differentiation[15,16], although not consistently[19,37]. However, in animal models of CKD, vascular calcification is consistently enhanced by active vitamin D administration[17-21].

Low PTH levels and very high PTH levels have been proposed to be associated with vascular calcification, respectively, through the effects of low and high turnover bone diseases. In our study, if the impact of pharmacological dose of α -calcidol on accelerated progression of aortic stiffness was the result of an indication bias, one would have assumed that the introduction of PTH into the model would have attenuated the effects of α -calcidol on the rate of progression of aortic stiffness. But this was not the case, and in fact, incorporation of PTH into the model shows that lower PTH was associated with a greater progression of aortic stiffness independent of α -calcidol dose. This is in keeping with the observation that low PTH and low bone turnover may be associated with increased vascular calcification[38].

The levels of calcium, phosphate, and calcium-phosphate product were similar in both groups, and we found no association between these parameters and the rate of progression of aortic stiffness. This lack of association may be related to the well-controlled levels of calcium and phosphate in this cohort. However, this lack of association between markers of mineral metabolism and aortic stiffness has also been observed in community-living elderly subjects[39]. Nevertheless, these observations suggesting that the impact of high-dose α -calcidol on the accelerated progression of aortic stiffness was not related to the effects of active vitamin D on serum levels of calcium and phosphate.

Since the discovery of FGF-23 and α -klotho, the understanding of CKD mineral and bone disorder has become even more complex. FGF-23, produced by osteocytes, is a phosphate-regulating hormone. Extremely high levels of FGF-23 in CKD have been associated with increasing mortality[40]. It was proposed that these high levels of FGF-23 may also have a negative effect on the cardiovascular system[41]. However, the impact of

FGF-23 on vascular calcification per se is at best controversial. Although an *in vitro* study showed that the addition of FGF-23 to the procalcifying media seems to protect vascular smooth muscle cells against vascular calcification[42], in nondialysis patients from the Chronic Renal Insuficiency Cohort study, baseline FGF-23 was not associated with the coronary artery or aortic calcium score at follow-up[43]. In our study, we found a negative association between baseline degree of aortic stiffness and FGF-23, but this association was no longer significant after correction for age. Moreover, FGF-23 had no impact on either the rate of progression of aortic stiffness or on the effect of α -calcidol dose on the rate of progression of aortic stiffness.

Low circulating levels of soluble klotho, which results from post-translational cleavage of the extracellular domain of klotho, is reduced in CKD. It is believed that circulating klotho can act as a hormone, which may play a significant role in protecting against vascular calcification[44]. Kitagwa and colleagues[45] showed that independent of age and mean BP, klotho levels were negatively associated with ankle–brachial PWV >1,400 cm/s in nondialysis CKD patients. However, others failed to show any associations between klotho gene polymorphism and vascular calcification[46]. In our study, using univariable and multivariable models, we found no relationship between soluble klotho, aortic stiffness, and progression of aortic stiffness in either group of α -calcidol.

The strength of the study is that it evaluates aortic stiffness at 2-time points within each individual. In contrast with previous cross-sectional studies, the longitudinal design of the study establishes a temporal relationship between exposure to high-dose α -calcidol and progression of aortic stiffness. Furthermore, patients were similar in terms of clinical comorbidities, parameters of mineral metabolism, pharmacotherapy, and arterial parameters. We acknowledge that because of the observational nature of the study and the inherent indication bias for pharmacological dose of α -calcidol, the causality link cannot be formally established. However, we constructed various models to examine whether one of the mineral metabolism parameters could partially be accountable for the accelerated progression of aortic stiffness. By indication, a clinician is likely to use pharmacological

doses of α -calcidol in patients with higher PTH levels. However, incorporation of PTH into model 2 of Table 5.3 shows that lower PTH is associated with a faster progression of aortic stiffness. In addition, by taking into account the PTH level, the impact of pharmacological dose of α -calcidol on the rate of progression of aortic stiffness stayed within the same order of magnitude, suggesting that at least part of the effect could be related to the dose of α -calcidol therapy.

The study has a number of limitations. First, this is a small, observational study, and the results should be confirmed by larger observational or interventional studies. Second, because of the small number of patients, the lack of a quadratic relationship between α -calcidol dose and progression of aortic stiffness does not preclude that such a relationship exists. Third, we used 2 $\mu\text{g}/\text{week}$ as an arbitrary cutoff based on the general impression that a dose >2 $\mu\text{g}/\text{week}$ is probably more than what is generally accepted to be a physiological supplementation. Although there are no formal data available to ascertain such an impression in dialysis population, in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) cohort, the mean monthly dose of active vitamin D was reported to be 10 $\mu\text{g}/\text{month}$ (i.e., 2.3 $\mu\text{g}/\text{week}$)[47]. Fourth, because there were only 2 sets of measurements of aortic stiffness over a relatively short period of time, we could not examine whether there is a curvilinear relationship between α -calcidol and progression of aortic stiffness. Finally, because of small sample size, the study was underpowered to examine the interaction of other potential confounding such as age–vitamin D and sex–vitamin D on the rate of progression of aortic stiffness.

In summary, our results indicate that α -calcidol ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{week}$ is associated with accelerated progression of aortic stiffness in hemodialysis patients. Because the proposed benefits of active vitamin D therapy, if any, may not be linearly dose dependent, future studies should consider not only the impact of a specific active vitamin D or vitamin D analog but also the dose at which these drugs are administered.

ACKNOWLEDGMENTS

C. Fortier and F. Mac-Way contributed equally to this work. We are grateful to the dialysis personnel for their generous contribution and kind collaboration. This work was supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), New Emerging Team Grant (NET-54008), the Heart & Stroke Foundation of Canada, the Kidney Foundation of Canada, and the Canadian Diabetes Association. C. Fortier holds a scholarship from Fonds de Recherche du Québec–Santé (FRQ-S); Dr De Serres holds a Kidney Research Scientist Core Education and National Training Program scholarship supported by CIHR, Kidney Foundation of Canada and Canadian Society of Nephrology and from FRQ-S; and Dr Agharazii holds a scholarship from *FRQ-S* and a research chair in nephrology from Université Laval.

DISCLOSURES

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–S119.
2. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99:2434–2439.
3. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikstrom B, Jensen PB, Krzesinski JM, Rasmussen M, Vanholder R, Rensma PL. 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.
4. 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. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012; 60:1451–1457.
5. Elias MF, Davey A, Dore GA, Gillespie A, Abhayaratna WP, Robbins MA. Deterioration in renal function is associated with increased arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2014; 27:207–214.
6. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegebeku CA, Robinson NA, Joffe M. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens* 2010;23:282–289.

7. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a prospective longitudinal study. *Hypertension* 2013; 62:154–160.
8. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014–1021.
9. 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.
10. 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.
11. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87:E10–E17.
12. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Tadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349:446–456.
13. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Inaba M, Fukumoto S, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:179–184.
14. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70:1858–1865.
15. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98:1302–1306.
16. Shioi A, Katagi M, Okuno Y, Mori K, Jono S, Koyama H, Nishizawa Y. Induction of bone-type alkaline phosphatase in human vascular smooth muscle cells: roles of tumor necrosis factor-alpha and oncostatin M derived from macrophages. *Circ Res* 2002; 91:9–16.
17. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D3. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1770–1776.
18. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, Martin D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1370–1377.
19. Wu-Wong JR, Noonan W, Ma J, Dixon D, Nakane M, Bolin AL, Koch KA, Postl S, Morgan SJ, Reinhart GA. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318:90–98.
20. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72:709–715.
21. Cardus A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22:860–866.

22. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (BPM-100(Beta)) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood Press Monit* 2001; 6:153–159.
23. Ignace S, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Gaudreault-Tremblay MM, Larivière R, Côté I, Houde I, Lebel M, Agharazii M. Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *Journal of Hypertension* 2011; 29:130–136.
24. Collaboration TRVfAS. 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.
25. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FCP, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure—validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827–1836.
26. O’Connell TD, Simpson RU. Immunochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor protein in human heart. *Cell Biol Int* 1996; 20:621–624.
27. Inoue T, Kawashima H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152:1388–1394.
28. McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V. Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984; 36:94–100.
29. Tadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson BT, Andress D, Zhang W, Packham D, Singh B, Zehnder D, Shah A, Pachika A, Manning WJ, Solomon SD. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:674–684.
30. Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, Akiba T, Greenwood RN, Kimata N, Levin NW, Piera LM, Saran R, Wolfe RA, Port FK. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:963–972.
31. Olgaard K, Lewin E. Use (or misuse) of vitamin D treatment in CKD and dialysis patients: a recent meta-analysis on vitamin D compounds in chronic kidney disease [1] and an editorial comment [2] accompanying this meta-analysis have already been published. We believe that these papers deserve some comments in the interest of the NDT readership. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1786–1789; discussion 1789–1783.
32. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, Hiorns MP, Deanfeld JE, Rees L. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1239–1246.
33. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96:1755–1760.
34. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, Watson KE, Demer LL, Shavelle RM, Detrano RC. Ethnic origin and serum levels of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 1997; 96:1477–1481.

35. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, Lerner G, Newstein D, Guerci AD. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coron Artery Dis* 1998; 9:513–518.
36. Richart T, Li Y, Staessen JA. Renal versus extrarenal activation of vitamin D in relation to atherosclerosis, arterial stiffening, and hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20:1007–1015.
37. Li X, Speer MY, Yang H, Bergen J, Giachelli CM. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2010;30:321–326.
38. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1489–1496.
39. Madero M, Wassel CL, Peralta CA, Najjar SS, Sutton-Tyrrell K, Fried LF, de Boer IH, Shlipak MG, Newman AB, Hausman D, Sarnak MJ, Kritchevsky SB, Ix JH. Markers of mineral metabolism are not associated with aortic pulse wave velocity in community-living elderly persons: the Health Aging and Body Composition study. *Am J Hypertens* 2011; 24:755–761.
40. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Tadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584–592.
41. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collierone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119:2545–2552.
42. Zhu D, Mackenzie NC, Millan JL, Farquharson C, MacRae VE. A protective role for FGF-23 in local defence against disrupted arterial wall integrity? *Mol Cell Endocrinol* 2013; 372:1–11.
43. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, Chavkin NW, Rahman M, Wahl P, Amaral AP, Hamano T, Master SR, Nessel L, Chai B, Xie D, Kallem RR, Chen J, Lash JP, Kusek JW, Budoff MJ, Giachelli CM, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013;83:1159–1168.
44. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:124–136.
45. Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Ogawa A, Yamanari T, Kikumoto Y, Uchida HA, Kitamura S, Maeshima Y, Nakamura K, Ito H, Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8:e56695.
46. Jo SH, Kim SG, Choi YJ, Joo NR, Cho GY, Choi SR, Kim EJ, Kim HS, Kim HJ, Rhim CY. KLOTHO gene polymorphism is associated with coronary artery stenosis but not with coronary calcification in a Korean population. *Int Heart J* 2009; 50:23–32.
47. US-DOPPS Practice Monitor. December 2013 <http://www.dopps.org/DPM>

5.2 Données complémentaires par rapport à la rigidité brachiale

5.2.1. Objectifs spécifiques:

1. déterminer la progression annuelle de la rigidité artérielle d'un segment artériel musculaire (brachial)
2. examiner les déterminants de la progression de la rigidité brachiale, particulièrement l'effet de la vitamine D active.

5.2.2 Méthodes complémentaires (non publiés)

La rigidité brachiale a été déterminée par la vitesse de pouls carotido-radiale (*cr-PWV*) par Complior® SP (Artech Medical, Pantin, France). Trois mesures consécutives ont permis de déterminer le temps de transit. La mesure de la distance entre les deux capteurs s'effectue avec le bras allongé et l'épaule en abduction (90°). Le *cr-PWV* est obtenu en divisant la distance mesurée par le temps de transit. La valeur moyenne de *cr-PWV* est conservée.

5.2.3 Résultats complémentaires (non publiés)

Caractéristiques de la population

En baseline, le *cr-PWV* du groupe α -calcidol <2µg/sem (8.95 ± 1.96 m/s) était similaire à celui du α -calcidol $\geq 2\mu\text{g/sem}$ (9.18 ± 2.00 m/s) ($p=0.622$). Après le suivi, les *cr-PWV* étaient toujours similaires entre les groupes (8.06 ± 1.74 vs 8.77 ± 1.73 , $p=0.187$). Une régression significative de la rigidité brachiale a été observée dans le groupe α -calcidol <2µg/sem (-0.85 ± 1.30 , $p<0.001$), tandis qu'une tendance vers une régression a été observée dans le groupe α -calcidol $\geq 2\mu\text{g/sem}$ (-0.17 ± 1.74 , $p=0.087$).

Impact du α -calcidol sur les paramètres artériels

La régression du *cr-PWV* ajustée pour les changements de la pression artérielle moyenne et la durée du suivi n'était pas différente entre les groupes (β α -calcidol $\geq 2\mu\text{g/sem} = 0.369$, $p=0.341$).

Afin d'examiner si le manque d'association entre les doses pharmacologiques de α -calcidol et la régression de la rigidité brachiale est relié à des effets confondants, des analyses secondaires ont été effectuées. Après ajustements pour le 25(OH)D, PTH, FGF-23 et α -klotho, les doses pharmacologiques de α -calcidol n'étaient toujours pas associées à la régression de la rigidité brachiale. Les modèles subséquents incluaient de façon séquentielle les comorbidités (âge, sexe, diabète et MCV), et la rigidité aortique initiale. Seule une association significative a été observée entre la régression de la rigidité brachiale et l'ampleur de la rigidité aortique initiale ($\beta = -0.139$, $p = 0.008$).

Associations entre les paramètres du métabolisme minéral osseux et la rigidité brachiale

Dans un modèle univarié, une association significative a été observée entre le FGF-23 et la rigidité brachiale (std $\beta = 0.255$, $p = 0.032$). Cette association n'était plus significative lorsque l'on ajustait pour l'âge (std $\beta = 0.154$, $p = 0.290$).

Chapitre 6

See Editorial Commentary

Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis Population

Catherine FORTIER MSc^{1,2}, Fabrice MAC-WAY MD^{1,2}, Simon DESMEULES MD^{1,2},
Karine MARQUIS PhD¹, Sacha A. DE SERRES MD MSc^{1,2}, Marcel LEBEL MD^{1,2}, Pierre
BOUTOUYRIE^{3,4,5} and Mohsen AGHARAZII MD^{1,2}

¹ CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

² Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

³ Université Paris Descartes, 75006 Paris, France

⁴ Department of Pharmacology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

⁵ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U970-PARCC, France

Hypertension: February, 2015 - Volume 65 - p 378-384, originally published December 1, 2014. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins©

RÉSUMÉ

Nous avons émis l'hypothèse qu'une augmentation accrue de la rigidité aortique (artère centrale élastique) combinée à une diminution de la rigidité artérielle au niveau brachial (artère périphérique musculaire) accentue l'inversion du gradient physiologique de rigidité artérielle, causant des dommages aux organes sensibles suite à la transmission d'une plus grande pression pulsatile à la microcirculation. Nous avons alors examiné l'effet du gradient de rigidité artérielle aorto-brachial (*PWV ratio*, rigidité aortique/rigidité brachiale) sur la mortalité toutes causes d'une cohorte de 310 patients dialysés. Après un suivi médian de 29 mois, 146 (47%) décès sont survenus. Le gradient de rigidité aorto-brachial est fortement et indépendamment associé à une mortalité toutes causes accrue dans la population dialysée, surpassant la rigidité aortique seule et les autres paramètres hémodynamiques d'intérêt. D'autres études seront requises afin de confirmer ces observations dans des cohortes d'individus à plus faible risque.

ABSTRACT

We hypothesized that increased aortic stiffness (central elastic artery) combined with a decrease in brachial stiffness (peripheral muscular artery) leads to the reversal of the physiological stiffness gradient (i.e, mismatch), promoting end-organ damages through increased forward pressure wave transmission into the microcirculation. We, therefore, examined the effect of aortic-brachial stiffness mismatch on mortality in patients in need of dialysis. In a prospective observational study, aortic-brachial arterial stiffness mismatch (pulse wave velocity ratio) was assessed using carotid-femoral pulse wave velocity divided by carotid-radial pulse wave velocity in 310 adult patients on dialysis. After a median follow-up of 29 months, 146 (47%) deaths occurred. The hazard ratio (HR) for mortality related to PWV ratio in a Cox regression analysis was 1.43 (95% confidence interval [CI]: 1.24–1.64; $P < 0.001$ per 1 SD) and was still significant after adjustments for confounding factors, such as age, dialysis vintage, sex, cardiovascular disease, diabetes mellitus, smoking status, and weight (HR: 1.23; 95% CI: 1.02–1.49). The HRs for changes in 1 SD of augmentation index (HR: 1.35; 95% CI: 1.12–1.63), carotid-femoral pulse wave velocity (HR: 1.29; 95% CI: 1.11–1.50), and carotid-radial pulse wave velocity (HR: 0.80; 95% CI: 0.67–0.95) were statistically significant in univariate analysis, but were no longer statistically significant after adjustment for age. In conclusion, aortic-brachial arterial stiffness mismatch was strongly and independently associated with increased mortality in this dialysis population. Further studies are required to confirm these finding in lower-risk groups.

Key Words: aortic stiffness ■ arterial stiffness ■ chronic kidney disease ■ dialysis ■ pulse wave analysis ■ pulse wave velocity

INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD)[1, 2]. Aortic stiffness, which results in increased pulse pressure (PP), cardiac overload, and left ventricular hypertrophy, is an established predictor for cardiovascular morbidity and mortality in chronic kidney disease[3-5]. Physiologically, the aorta is much more elastic than peripheral muscular arteries providing a physiological stiffness gradient. This physiological gradient of stiffness generates reflecting sites, which dampens the transmission of forward travelling pressure into the microcirculation. In normal aging, aortic stiffness increases to a greater extent than peripheral muscular arteries, resulting in equalization or even reversal of stiffness gradient (aortic stiffness > muscular artery stiffness), referred to as stiffness mismatch[6-9]. Attenuation or reversal of physiological stiffness gradient has been proposed to cause vascular damage through enhanced transmission of forward travelling wave energy into the microcirculation[9, 10].

In a longitudinal study with repeated measures of aortic and brachial stiffness in hemodialysis patients, we observed an accelerated progression of aortic stiffness and a significant reduction in brachial stiffness[11]. The regression of brachial stiffness was associated to higher degree of aortic stiffness, therefore, leading to an enhanced aortic-brachial stiffness mismatch. In the context of this study, we hypothesized that aortic-brachial stiffness mismatch, as evaluated by the ratio of aortic and brachial pulse wave velocity ratio (PWV) ratio, may prove to be a better prognostic predictor of mortality in dialysis population than aortic PWV. Therefore, the objectives of this study were to examine the non-adjusted and adjusted effect of the PWV ratio on overall mortality and to study its relative predictive value as compared with well-known central and peripheral hemodynamic parameters.

METHODS

Study Design and Population

This was a single-center observational longitudinal study examining the effect of central and peripheral arterial stiffness on overall mortality. All patients were adults on chronic (>3 months) peritoneal dialysis or hemodialysis with stable dry weight. Sixteen subjects were

excluded for missing central or peripheral vascular stiffness, leaving 310 subjects for the study analysis (Figure 6.1). Patients' contribution to follow-up ended at the time of death, renal transplantation, renal recovery, or at the last follow-up (July 2012; detailed Methods are available in the online-only Data Supplement) (Voir Annexe 4 p.195).

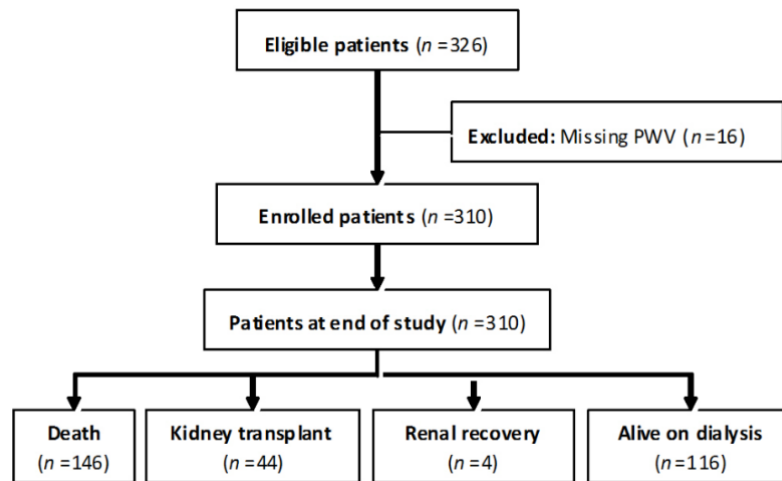


Figure 6.1. Study flowchart. The chart describes the participants' inclusion-exclusion and clinical outcomes. PWV indicates pulse wave velocity.

Objectives

The primary objective of the study was to assess the impact of the aortic-brachial stiffness mismatch on mortality. The aortic-brachial stiffness mismatch was defined by ratio of carotid-femoral to carotid-brachial PWV (PWV ratio). The secondary objectives were (1) to identify the demographic, clinical, biological, pharmacological, and hemodynamic determinants of PWV ratio, and (2) to study the predictive value of the PWV ratio with regard to mortality as compared to other hemodynamic indicators of arterial stiffness.

Hemodynamic Parameters

Brachial artery blood pressure (BP) was recorded using an automatic sphygmomanometer BPM-100 (BP-Tru, Coquitlam, Canada)[12]. We determined carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV) using Complior® SP (Artech Medical, Pantin - France) as described previously[11, 13]. PWV ratio was calculated from the average cf-PWV and cr-PWV (PWV ratio = cf-PWV/cr-PWV). For the purpose of comparison to the reference values published, standard cf-PWV was obtained as

previously reported[14]. Central pulse wave profile was derived from radial artery tonometry (SphygmoCor system®, AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Australia) to assess central systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean blood pressure, PP, heart-rate-adjusted central augmentation index (AIx@75), augmented pressure, time of reflection wave (Tr), first and second peak of pressure (P1, P2) with their respective time (T1, T2), and subendocardial viability ratio as previously described and validated[15]. Forward pressure wave (Pf), backward pressure wave (Pb), reflection magnitude and reflection index were obtained by the use of triangulation method for aortic flow[16, 17]. (Detailed Methods are available in the online-only Data Supplement) (Voir Annexe 4 p.196).

Biological Parameters

Lipid profile, mineral metabolism, hemoglobin, and C-reactive protein were measured by clinical biochemistry laboratory on predialysis samples. To compare dialysis adequacy with regard to the modality of treatment, we used standardized Kt/V[18]. (Detailed Methods are available in the online-only Data Supplement)(Voir Annexe 4 p.196).

Statistical Analysis

The detailed statistical analysis is available in online-only Data Supplement (Voir Annexe 4 p. 197).

RESULTS

Baseline Characteristics

Table 6.1 shows demographic, clinical, pharmacological and biological characteristics of patients at baseline. Hemodynamic parameters are shown in Table 6.2 for the whole cohort and according to tertiles of PWV ratio. Despite similar heart rate and mean blood pressure, there were higher systolic blood pressure, PP, P_f, and AIx@75, and lower diastolic blood pressure, subendocardial viability ratio, and PP amplification with increasing tertiles of the PWV ratio. Table 6.3 shows the clinical, biological, and pharmacological correlates of PWV ratio as obtained by univariate and multivariate linear regressions analyses. Dialysis modality (P= 0.148) and mean blood pressure (P= 0.731) were not associated with PWV ratio in univariate regression analysis.

Effect of the PWV Ratio on Survival

Overall, 146 (47%) deaths occurred after a median follow-up of 29 months (12 to 51). The Kaplan-Meier analysis (Figure 6.2) shows an increased rate of mortality with increasing tertiles of PWV ratio ($P=0.001$). Using PWV ratio as a continuous variable in a Cox regression analysis, we show in Table 6.4 the effect of PWV ratio on the risk of mortality in both non-adjusted and various adjusted models, which take into account potential confounding factors, such as age, dialysis vintage and other comorbidities (Models 1 to 3). Standardized Kt/V, dialysis modality and mean blood pressure did not affect significantly the risk of mortality associated to PWV ratio (Table S1 in the online-only Data Supplement) (Voir Annexe 4 p.199). Although the use of nitrate was found to be a significant determinant of PWV ratio in the univariate analysis, we started by incorporating the use of nitrate into the model 4, which shows that PWV ratio was still significantly associated with increased risk of mortality. Subsequently, as part of the sensitivity analysis, we performed survival analysis by excluding patients who were taking nitrate ($n=50$). Among patients not taking nitrate ($n=260$), 113 (43.5%) deaths occurred. Results that are presented in Table 6.4 show similar findings in both non-adjusted and adjusted models.

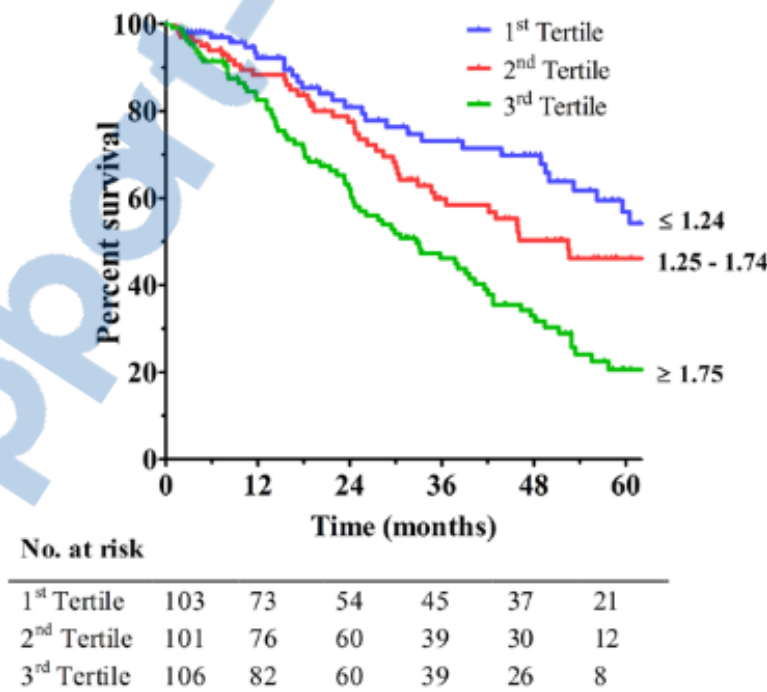


Figure 6.2. Mortality and PWV ratio. The Kaplan-Meier analysis shows higher rate of mortality with increasing tertiles of PWV ratio ($P<0.001$).

Table 6.1. Baseline Characteristics

Parameters	<i>n</i> =310
Male	185 (60)
Age, y	67 (56–76)
Weight, kg	74.4 ± 17.2
Body mass index, kg/m ²	27.3 ± 5.6
Smoking (active or past history)	121 (39)
Hypertension	283 (91)
Diabetes	134 (43)
CVD	162 (52)
Coronary artery disease	144 (47)
Peripheral artery disease	72 (23)
Stroke	35 (11)
Dialysis vintage, y	1.5 [0.5–3.3]
Dialysis modality	
Peritoneal	65 (21)
Hemodialysis	245 (79)
Hemodialysis access*	
Arteriovenous fistula/graft	137 (56)
Catheter	108 (44)
Std Kt/V	
Hemodialysis	2.33 ± 0.21
Peritoneal	2.05 ± 0.35
Medication	
ACEi/ARB	135 (44)
Nitrate	50 (16)
CCB	106 (34)
β-blockers	174 (56)
α-blockers	17 (6)
ASA	195 (63)
Statins	191 (62)
Warfarin	58 (19)
CRP, mg/L	6.4 [2.6–14.0]
Hemoglobin, g/L	113 ± 12

Mineral Metabolism

PTH, ng/L	292 [187–462]
Calcium, mmol/L	2.20 ± 0.17
Phosphate, mmol/L	1.52 ± 0.39
Alkaline phosphatase, U/L	83 (67–118)

Lipid Profile

Total cholesterol, mmol/L	3.87 ± 0.98
HDL, mmol/L	1.07 ± 0.38
LDL, mmol/L	1.93 ± 0.75
TG, mmol/L	1.98 ± 1.15

Results are means ± SD, *n* (%) or median (25th-75th percentiles). ACEi indicates angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; ASA, acetylsalicylic acid; CCB, calcium channel blockers; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; PTH, parathyroid hormone; std Kt/V, standardized Kt/V; and TG, triglyceride.

* Percentage based on hemodialysis patients only.

Table 6.2. Hemodynamic Parameters at Baseline for Total Cohort and According to Tertiles of Pulse Wave Velocity Ratio

Parameters	<i>n</i> = 310	PWV ratio			<i>P</i>
		1 st Tertile <i>n</i> =103	2 nd Tertile <i>n</i> =101	3 rd Tertile <i>n</i> =106	
Peripheral hemodynamic parameters					
SBP, mm Hg	131.4 ± 25.6	121.7 ± 20.1	133.9 ± 25.9	138.4 ± 27.5	<0.001†
DBP, mm Hg	70.8 ± 13.0	74.0 ± 12.9	71.6 ± 12.3	66.8 ± 12.8	<0.001‡
PP, mm Hg	60.6 ± 21.6	47.6 ± 14.3	62.2 ± 21.3	71.5 ± 21.3	<0.001*
Heart Rate, bpm	68.5 ± 10.8	69.3 ± 11.1	69.0 ± 10.2	67.3 ± 11.2	0.367
Central hemodynamic parameters					
SBP, mm Hg	121.0 ± 25.0	111.6 ± 19.8	123.3 ± 25.2	127.8 ± 26.8	<0.001†
DBP, mm Hg	71.8 ± 13.2	75.1 ± 13.0	72.7 ± 12.4	67.8 ± 13.2	<0.001‡
MBP, mm Hg	91.7 ± 16.4	90.4 ± 14.8	93.2 ± 16.6	91.4 ± 17.8	0.462
PP, mm Hg	49.2 ± 20.7	36.5 ± 14.2	50.7 ± 19.9	60.0 ± 20.3	<0.001*
End-Systolic Pressure, mm Hg	105.1 ± 20.5	100.5 ± 17.6	106.8 ± 20.9	108.1 ± 22.1	0.017§
AP, mm Hg	16.0 ± 10.9	9.9 ± 8.5	16.4 ± 9.9	21.4 ± 11.0	<0.001*
AIx@75, %	26.5 ± 11.1	21.6 ± 13.0	27.5 ± 8.8	30.4 ± 9.2	<0.001*
Tr, ms	136.1± 15.4	142.2 ± 16.1	133.0 ± 17.6	133.2 ± 10.0	<0.001†
T1, ms	105.8 ± 13.7	108.9 ± 14.4	103.6 ± 9.8	104.9 ± 15.7	0.005†
T2, ms	224.7 ± 23.4	219.6 ± 24.3	222.8 ± 23.0	231.3 ± 21.6	0.001‡
P1, mm Hg	105.0 ± 17.6	101.5 ± 15.5	107.0 ± 18.1	106.6 ± 18.8	0.045
P2, mm Hg	120.9 ± 25.1	111.5 ± 19.8	123.3 ± 25.2	127.9 ± 26.8	<0.001†
P _f , mm Hg	34.88 ± 12.76	27.30 ± 8.48	35.87 ± 12.69	41.30 ± 12.54	<0.001*
P _b , mm Hg	18.30 ± 8.41	13.30 ± 5.96	18.83 ± 8.05	22.65 ± 8.26	<0.001*

RM, %	51.42 ± 9.64	48.18 ± 11.23	51.81 ± 8.78	54.21 ± 7.70	<0.001†
RI, %	33.68 ± 4.42	32.12 ± 5.36	33.90 ± 3.94	34.99 ± 3.23	<0.001†
DPTI, ms x mmHg	3124 ± 609	3218 ± 600	3161 ± 601	2992 ± 608	0.02§
SPTI, ms x mmHg	2378 ± 568	2205 ± 431	2433 ± 604	2494 ± 611	0.001†
SEVR, %	135.9 ± 31.4	149.1 ± 29.7	134.8 ± 32.4	123.8 ± 26.7	<0.001*
PP amplification	1.27 ± 0.16	1.35 ± 0.20	1.26 ± 0.13	1.21 ± 0.09	<0.001*
Pulse Wave Velocity					
cf-PWV, m/s	13.52 ± 4.07	10.03 ± 1.76	13.40 ± 2.50	17.03 ± 3.90	<0.001*
Standard cf-PWV, m/s	12.73 ± 4.41	8.94 ± 1.91	12.60 ± 2.71	16.53 ± 4.23	<0.001*
Abnormal cf-PWV	154 (50)	37 (36)	43 (43)	74 (70)	<0.001‡
cr-PWV, m/s	8.76 ± 1.68	9.59 ± 1.65	8.80 ± 1.54	7.91 ± 1.43	<0.001*
PWV ratio	1.59 ± 0.52	1.05 ± 0.13	1.53 ± 0.14	2.16 ± 0.38	-

Results are means ± SD or *n* (%). As appropriate, 1-way ANOVA, Kruskal-Wallis, student-t, and Mann-Whitney U tests were used with Bonferonni correction for multiple comparisons. AIX@75 indicates augmentation index adjusted for heart rate; AP, augmented pressure; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; cr-PWV, carotid-radial pulse wave velocity; DBP, diastolic blood pressure; DPTI, diastolic pressure time index; MBP, mean blood pressure; P1, first peak of pressure; P2, second peak of pressure; P_b, backward pressure wave; P_f, forward pressure wave; PP, pulse pressure; RI, reflection index; RM, reflection magnitude; SBP, systolic blood pressure; SEVR, subendocardial viability ratio; SPTI, systolic pressure time index; T1, time at first peak of pressure; T2, time at second peak of pressure; and Tr, time of reflection wave.

* All groups statistically different

† Group 1 vs groups 2 and 3 only

‡ Group 3 vs 1 and 2 only

§ Group 1 vs 3 only

Table 6.3. Clinical, Biochemical, and Pharmacological Determinants of PWV Ratio

	Univariate			Multivariate		
Variables of PWV ratio	Std Coefficient	<i>P</i> Value	<i>R</i> ²	Std Coefficient	<i>P</i> Value	Model Adjusted <i>R</i> ²
Demographic/clinical						
Age*, y	0.719	<0.001	0.517	0.656	<0.001	0.608
Diabetes mellitus	0.315	<0.001	0.099	0.233	<0.001	
CVD	0.342	<0.001	0.117	0.118	0.004	
Dialysis vintage*, y	-0.155	0.008	0.024	...	...	
Weight, kg	-0.147	0.011	0.022	...	...	
Biochemical						
PTH*, ng/L	-0.114	0.046	0.013	...	...	
Calcium, mmol/L	-0.229	<0.001	0.052	...	...	
Phosphate, mmol/L	-0.229	<0.001	0.052	...	...	
CRP*, mg/L	0.227	<0.001	0.052	...	...	
Hemoglobin, g/L	-0.135	0.020	0.018	-0.088	0.019	
Pharmacological						
Nitrate	0.257	<0.001	0.066	...	...	
Statins	0.120	0.035	0.014	...	...	
ASA	0.206	<0.001	0.042	...	...	
Warfarin	0.102	0.072	0.010	...	...	
β-blockers	0.119	0.036	0.014	...	...	

Univariate linear regressions show only the demographic, biochemical and pharmacological variables that were significantly associated with PWV ratio. Only significant variables were included in a stepwise multivariate linear regression. ASA indicates acetylsalicylic acid; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; PTH, parathyroid hormone; PWV, pulse wave velocity; and Std Coefficient, standardized regression coefficient.

* PTH, CRP and dialysis vintage were log₁₀ transformed and age was transformed to age³.

Table 6.4. Relative Risk of Mortality Related to PWV Ratio

PWV ratio	All patients <i>n</i>=310		Patients without nitrate <i>n</i>=260	
	HR (95 % CI)	<i>P</i> Value	HR (95 % CI)	<i>P</i> Value
Unadjusted	1.43 (1.24 – 1.64)	<0.001	1.54 (1.29 – 1.84)	<0.001
Adjusted				
Model 1*	1.29 (1.08 – 1.56)	0.005	1.42 (1.13 – 1.78)	0.003
Model 2 †	1.23 (1.02 – 1.49)	0.029	1.37 (1.08 – 1.73)	0.009
Model 3 ‡	1.25 (1.03 – 1.51)	0.026	1.38 (1.08 – 1.75)	0.009
Model 4 §	1.23 (1.01 – 1.50)	0.037	1.38 (1.09 – 1.76)	0.009

Cox regressions with adjustments performed using enter mode. HR is reported for changes in 1 SD of PWV ratio. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; and PWV, pulse wave velocity.

* Adjusted for age and dialysis vintage.

† Adjusted for parameters in Model 1 + sex, cardiovascular disease, smoking, diabetes mellitus, and weight.

‡ Adjusted for parameters in Model 2 + PTH, calcium and phosphate.

§ Adjusted for parameters in Model 2 + statins and nitrate for all patients and Model 2+ statins in patients without nitrate.

In an exploratory analysis, we used a forward conditional multivariate Cox regression analysis, which included demographic, clinical, pharmacological, and biochemical parameters that could potentially have been associated with mortality. In this analysis, only PWV ratio, age, dialysis vintage and C-reactive protein were associated with increased risk of mortality (Table S2) (Voir Annexe 4 p.199).

Comparison of Indicators of Arterial Stiffness in Predicting Outcome

Figure 6.3 shows receiver operating characteristic curves of the 4 most significant hemodynamic parameters associated with mortality. Among central and peripheral hemodynamic parameters, PWV ratio showed the highest AUC with regard to mortality (Table S3) (Voir Annexe 4 p.200). Indeed, AUC of PWV ratio was statistically higher than that of cf-PWV ($P=0.001$) and AIx@75 ($P=0.04$). Figure 6.4 shows the risk associated with changes in 1 SD of each of the hemodynamic parameters, showing that higher PWV ratio, AIx@75, cf-PWV, reflection magnitude, reflection index and lower cr-PWV, PP amplification, and subendocardial viability ratio were significantly associated with

increased risk of mortality in univariate Cox regression analyses. Contrary to PWV ratio, the hazard ratios associated with cf-PWV, cr-PWV, AIx, PP amplification, subendocardial viability ratio, reflection magnitude and reflection index were no longer statistically significant after adjustment for age.

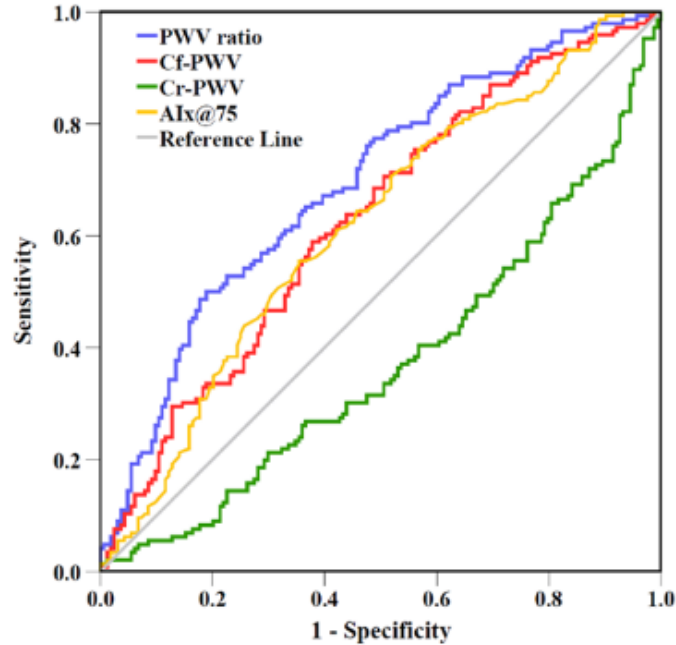


Figure 6.3: ROC curves analysis of hemodynamic parameters and mortality. The figure shows the area under the curve (AUC) for pulse wave velocity ratio (PWV ratio) (AUC: 0.694, $P<0.001$), carotid-femoral PWV (cf-PWV) (AUC: 0.627, $P<0.001$) and augmentation index (AIx@75) (AUC: 0.617, $P=0.001$). The AUC for carotid-radial PWV (cr-PWV) of 0.371 ($P<0.001$) being below 0.50 suggests that lower cr-PWV is associated with increased mortality.

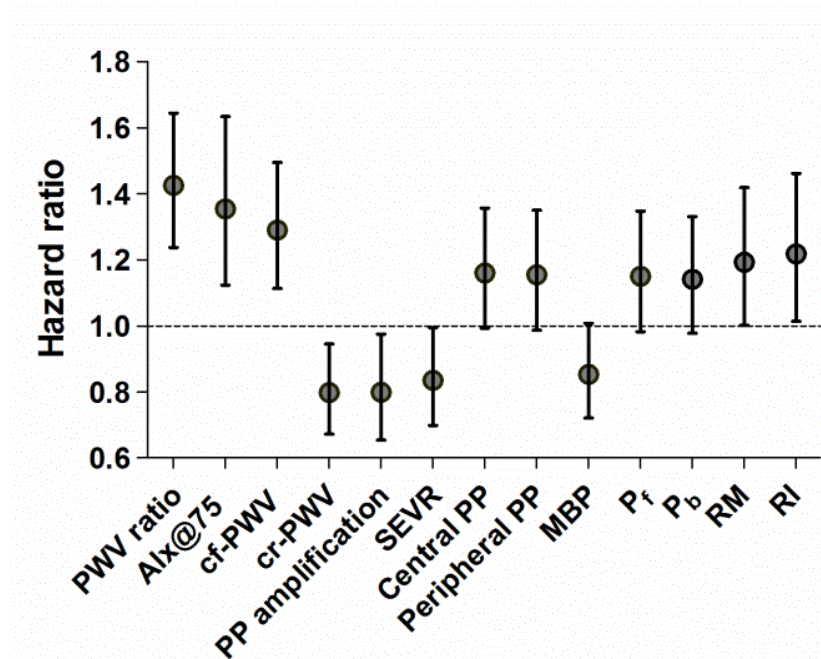


Figure 6.4: Risk of mortality associated with indicators of arterial stiffness. The graph shows hazard ratio and 95% confidence interval obtained by univariate Cox regression analysis for changes in 1 standardized deviation for each variable. Higher PWV ratio ($P<0.001$), augmentation index adjusted for heart rate (AIx@75) ($P=0.002$), carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) ($P=0.001$), reflection magnitude (RM) ($P=0.047$), reflexion index (RI) ($P=0.035$) and lower carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV) ($P=0.009$), pulse pressure amplification (PP amplification) ($P=0.027$) and subendocardial viability ratio (SEVR) ($P=0.047$) were significantly associated with increased risk of mortality. Pulse pressure (PP), mean blood pressure (MBP), forward pressure wave (P_f) and backward pressure wave (P_b) were not significantly associated with mortality.

DISCUSSION

This study shows for the first time that reversal of aortic-brachial arterial stiffness gradient, assessed by PWV ratio, is a strong independent predictor of mortality in patients on dialysis, even after multiple adjustments for confounding risk factors. We also demonstrated that PWV ratio is a more powerful prognostic indicator of mortality than aortic stiffness, central PP, PP amplification or AIx.

Aorta is a major capacitive vessel, which through its elasticity dampens the pulsatile nature of the intermittent cardiac output and provides a continuous blood flow during diastole with minimal cardiac work output. During normal aging and under pathological conditions (hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease), enhanced aortic stiffness leads to increased PWV, earlier wave reflection and increased cardiac workload

and left ventricular hypertrophy[5,19-21]. However, peripheral muscular conduit arteries, such as brachial artery, are much stiffer than aorta. It has been proposed that the physiological gradient of stiffness contributes to the attenuation of the transmission of forward travelling wave into the microcirculation, therefore providing protection against PP-induced changes in microvasculature. Stiffness of brachial artery is less affected by age as compared with aortic stiffness, and may even start to decrease after the fifth decade of life[6,7,22,23].

In a longitudinal study with repeated measures of PWV in hemodialysis patients, we observed that the reduction of brachial stiffness was inversely associated to baseline degree of aortic stiffness[11]. This finding along with others[9, 24], have led to propose that regression of brachial stiffness could be an adaptation to an increased central aortic stiffness. Indeed, the reduction in the stiffness of peripheral muscular arteries in the presence of high aortic stiffness will attenuate wave reflection, contributing to the shifting of the reflecting sites distally, potentially reducing the negative effect of wave reflection on central blood pressure and cardiac workload (i.e, adaptation) and explaining the discordance between augmentation index and aortic stiffness[8,25]. Although this may be an adaptation from a cardiac point of view, it may have a negative effect on peripheral organs that are sensitive to PP. Indeed, the reduced reflection of forward travelling pressure wave results in the transmission of greater forward pressure wave into the microcirculation. This could lead to microvascular endothelial dysfunction, remodelling, and increase myogenic tone, therefore contributing to the alterations in organ perfusion and organ dysfunction[9,10,23,26-29].

In dialysis patients, while Pannier et al.[4] observed that aortic PWV was a strong predictor of cardiovascular mortality, they failed to show that PWV of peripheral muscular arteries (femoral and brachial) had any prognostic value. In contrast, our study shows that a higher aortic stiffness and a lower brachial stiffness were associated with increased mortality. The discrepancy between our findings and that of Pannier et al.[4] regarding brachial stiffness could be related to the characteristics of our subjects who were on average 16 years older, with a higher prevalence of cardiovascular disease (52% versus 29%) and

diabetes mellitus (43% versus 10%). Nevertheless, in our study, after adjustment for age, the effect of both aortic stiffness and brachial stiffness on mortality was no longer statistically significant. Among the tested hemodynamic parameters, only the PWV ratio remained statistically significant in multivariate adjusted models.

The use of acetylsalicylic acid, statins, β -blockers, and nitrate were associated with higher PWV ratio in univariate analyses. However, after adjustment for age, cardiovascular disease and diabetes mellitus, they were no longer statistically significant. Therefore, they could be considered confounding elements by indication bias. Nevertheless, because of the potent effects of nitrate on muscular arteries, it is also biologically conceivable that the PWV ratio might have been higher with nitrate as the result of a reduction of brachial artery stiffness (muscular artery). To address these potential confounding effects of nitrate, we first adjusted for the use of nitrate by including it as a covariate into the survival analysis. Because these adjustments may have inherent limitations, we performed similar survival analysis by excluding all patients with nitrate. The results show that PWV ratio remains a robust determinant using either of the 2 approaches, suggesting our findings were not the result of contamination by the use of nitrate.

The study has several strengths because it provides a detailed hemodynamic phenotyping of a relatively large number of dialysis patients with sufficient follow-up to assess clinically relevant outcomes without any loss to follow-up. Overall, our study population is representative of the actual North American dialysis population in terms of age, diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease. Additionally, in light of the growing use of brachial-ankle PWV, which assumes the homogeneity of the arterial tree, the results of this study are based on the exploitation of the heterogeneity of the arterial tree. However, the study has some limitations that need to be mentioned. Biologically, it is expected that PWV ratio would affect cardiovascular outcomes, therefore, it would have been interesting to assess the effect of PWV ratio on cardiovascular events and cardiovascular mortality. But because of geographical dispersion of patients, it was not possible to reliably assess all cardiovascular events and the cause of mortality. Second, defining cardiovascular events and mortality in dialysis population remains a challenging

task. As an example, heart failure can be the result of fluid overload, a patient can choose to stop dialysis because of a stroke or an expected amputation, and death can occur as a result of hyperkalemia-induced arrhythmia. Finally, the study was not designed to study the longitudinal structural changes in the brachial artery, which would have helped to examine whether reduced brachial PWV is the result of a reduction in the incremental elastic modulus or because of changes in the wall-to-lumen ratio.

PERSPECTIVES

Over the past decades, tremendous amount of work has been done to underline the importance of the physiological role that aorta plays in the regulation of blood flow and the importance of ventricular-aortic coupling. Although aortic stiffness has been associated with clinical outcomes, its role is now well-accepted in the assessment of cardiovascular risk. However, the lack of association of brachial and femoral stiffness with clinical outcomes may have overshadowed the importance of the integrated role that peripheral muscular arteries play in the cardiovascular system. In this context, our results underline the importance of the interaction between aorta and muscular peripheral arteries showing that aortic-brachial stiffness mismatch (PWV ratio) seems to be a stronger predictor of all-cause mortality than aortic or brachial stiffness. However, further studies are required to examine the impact of PWV ratio on cardiovascular outcomes in dialysis population and to confirm these findings in lower risk cohorts. In addition, the impact of anti-hypertensive drugs on aortic-brachial stiffness mismatch needs further studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the dialysis personnel for their generous contribution and kind collaboration.

SOURCES OF FUNDING

This project was supported by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), New Emerging Team Grant (NET-54008), the Heart & Stroke Foundation of Canada, the Kidney Foundation of Canada, and the Canadian Diabetes Association. C. Fortier holds a

scholarship from Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQ-S), Dr De Serres holds a Kidney Research Scientist Core Education and National Training Program (KRESCENT) scholarship supported by CIHR, Kidney Foundation of Canada and Canadian Society of Nephrology and from FRQ-S, Dr Agharazii holds a scholarship from FRQ-S, and a research chair in nephrology from Université Laval.

CONFLICT OF INTEREST / DISCLOSURES

None

REFERENCES

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10:1606-1615.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-1305
3. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439
4. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: Prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45:592-596
5. 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, Nephro Test Study G. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60:1451-1457
6. 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
7. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Investigators A. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The anglo-cardiff collaborative trial (acct). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1753-1760
8. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult

- age spectrum: Noninvasive evaluation in the framingham heart study. *Circulation*. 2010;122:1379-1386
9. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The framingham heart study. *Hypertension*. 2004;43:1239-1245
 10. Briet M, Pierre B, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in ckd and esrd. *Kidney international*. 2012;82:388-400
 11. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: A prospective longitudinal study. *Hypertension*. 2013;62:154-160
 12. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (bpm-100(beta)) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood pressure monitoring*. 2001;6:153-159
 13. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490
 14. Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *European heart journal*. 2010;31:2338-2350
 15. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95:1827-1836
 16. Westerhof BE, Guelen I, Westerhof N, Karemaker JM, Avolio A. Quantification of wave reflection in the human aorta from pressure alone: A proof of principle. *Hypertension*. 2006;48:595-601
 17. Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, Imai Y, O'Rourke MF. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *Journal of hypertension*. 2008;26:1017-1024
 18. National Kidney Foundation. Kdoqi clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48:S1-322
 19. 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
 20. 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

21. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-2090
22. Zhang Y, Agnoletti D, Protogerou AD, Topouchian J, Wang JG, Xu Y, Blacher J, Safar ME. Characteristics of pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: A mismatch beyond age. *Journal of hypertension*. 2013;31:554-559; discussion 559
23. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, Parise H, Keyes MJ, Warner E, Vasan RS, Levy D, Benjamin EJ. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: The framingham heart study. *Circulation*. 2005;112:3722-3728
24. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: A population study. *Hypertension*. 2000;35:637-642
25. Vyas M, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Arnold JM, Dunlap ME, Amato JL, Pfeffer MA, Mitchell GF. Augmentation index and central aortic stiffness in middle-aged to elderly individuals. *Am J Hypertens*. 2007;20:642-647
26. Mellander S, Arvidsson S. Possible 'dynamic' component in the myogenic vascular response related to pulse pressure distension. *Acta physiologica Scandinavica*. 1974;90:283-285
27. Ceravolo R, Maio R, Pujia A, Sciacqua A, Ventura G, Costa MC, Sesti G, Perticone F. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1753-1758
28. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotlib JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: The age, gene/environment susceptibility--reykjavik study. *Brain*. 2011;134:3398-3407
29. 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;308:875-881

NOVELTY AND SIGNIFICANCE

What is new?

The mismatch between aortic and brachial stiffness as determined by the pulse wave velocity ratio is a better prognostic tool than either aortic or brachial stiffness alone.

What is relevant?

There is heterogeneity in the biomechanical properties of large vessels. This heterogeneity can be exploited to study the interaction of aorta (central elastic vessel) with peripheral muscular conduit arteries.

Summary

The reversal of aortic-brachial arterial stiffness gradient, assessed by PWV ratio, is a strong independent predictor of mortality in patients on dialysis, even after multiple adjustments for confounding risk factors. We also demonstrated that aortic-brachial stiffness mismatch is a more powerful prognostic indicator of mortality than aortic stiffness, central pulse pressure, pulse pressure amplification or augmentation index.

Chapitre 7

Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio

A Blood Pressure-Independent Index of Vascular Aging

Catherine FORTIER MSc^{1,2}, Aboubacar J. SIDIBÉ MSc^{1,2}, Marie-Pier DESJARDINS^{1,2},
Karine MARQUIS PhD¹, Sacha A. DE SERRES MD MSc^{1,2}, Fabrice MAC-WAY MD^{1,2}
and Mohsen AGHARAZII MD^{1,2}

¹CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, Canada

²Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, Canada

Hypertension: January 1, 2017 - Volume 69 - p 96-101, originally published November 7, 2016. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins©

RÉSUMÉ

La rigidité aortique est hautement dépendante de la pression artérielle moyenne (PAM) au moment de la mesure. De plus, la physiopathologie cardiovasculaire de la rigidité aortique serait plutôt médiée par l'inversion du gradient de rigidité artérielle. Nous avons émis l'hypothèse que le gradient de rigidité artérielle, soit le *PWV ratio* obtenu par le ratio de la rigidité aortique (vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale, *cf-PWV*) sur la rigidité brachiale (vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale, *cr-PWV*), soit moins influencé par la PAM. Dans cette étude transversale auprès d'une cohorte de patients dialysés (n=304) et d'une cohorte de patients hypertendus et/ou ayant une maladie rénale chronique de stade 3a ou moindre (n=114), aucune relation statistique ni clinique n'a été observée avec le *PWV ratio* et la PAM. Tel qu'attendu, une relation positive a été observée entre la PAM, la *cf-PWV* et la *cr-PWV* dans les deux cohortes. En conclusion, le *PWV ratio* semble être un paramètre de vieillissement vasculaire indépendant de la PAM.

ABSTRACT

Aortic stiffness, a cardiovascular risk factor, depends on the operating mean arterial pressure (MAP). The impact of aortic stiffness on cardiovascular outcomes is proposed to be mediated by the attenuation or the reversal of the arterial stiffness gradient. We hypothesized that arterial stiffness gradient is less influenced by changes in MAP. We aimed to study the relationship between MAP and aortic stiffness, brachial stiffness and arterial stiffness gradient. In a cross-sectional study of a dialysis cohort (group A, n=304) and a cohort of hypertensive or kidney transplant recipient with an estimated glomerular filtration rate of >45 ml/min/1.73m² (group B, n=114), we assessed aortic and brachial stiffness by measuring carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocities (PWV). We used aortic-brachial PWV ratio as a measure of arterial stiffness gradient. Although there was a positive relationship between MAP and carotid-femoral PWV ($R^2=0.10$ and 0.08 ; $P<0.001$ and $P=0.003$) and MAP and carotid-radial PWV ($R^2=0.22$ and 0.12 ; $P<0.001$ and $P<0.001$), there was no statistically or clinically significant relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio ($R^2=0.0002$ and 0.0001 , $P=0.8$ and $P=0.9$) in group A and B, respectively. Dialysis status and increasing age increased the slope of the relationship between MAP and carotid-femoral PWV. However, we found no modifying factor (age, sex, dialysis status, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and class of antihypertensive drugs) that could affect the lack of relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio. In conclusion, these results suggest that aortic-brachial PWV ratio could be considered as a blood pressure independent measure of vascular aging

Key Words: aorta ■ arterial pressure ■ arterial stiffness ■ hemodynamics ■ pulse wave velocity

INTRODUCTION

Aortic stiffness, as measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), has been associated with increased risk of cardiovascular events, mortality, and overall mortality in various groups of subjects[1-5]. From a mechanistic point of view, although the impact of aortic stiffness on the myocardium is explained by increased cardiac workload and reduced coronary perfusion, the peripheral target organ damage is best explained by the arterial stiffness gradient hypothesis[6]. Indeed, because of the heterogeneity of vascular wall composition and diameter, there is an increase in arterial stiffness (stiffness gradient) from the heart to the periphery. This gradient in arterial stiffness results in a gradual attenuation of forward pressure wave throughout its passage along the arterial tree down to the microcirculation, where the pulsatility is minimal. As aorta stiffens, there is attenuation and then reversal of the stiffness gradient, resulting in the lack of attenuation of the forward travelling wave pressure, and higher pulse pressure transmission into the microcirculation. This leads to vascular myogenic response, endothelial dysfunction, hypoperfusion and organ damage[6,7]. Indeed, recent studies underline the importance of vascular stiffness gradient on both blood flow and clinical outcomes[8-10].

One of the limitations of aortic stiffness is that it is highly related to the operational mean arterial pressure (MAP). Although cf-PWV of a cohort could be adjusted for the group's MAP by use of linear regression, there are limitations to such approach. First, the pressure-diameter relationship is curvilinear. Second, the pressure-diameter curve differs among individuals because of variations in genetic background and exposure to environmental risk factors, which contribute to the cumulative changes in the arterial wall structure.

To study the impact of arterial stiffness gradient on mortality, we examined and found that aortic-brachial pulse wave velocity ratio (aortic-brachial PWV ratio) was better than cf-PWV in predicting mortality in a multivariable adjusted model in a dialysis population[11]. Because both aortic and brachial stiffness are influenced in a similar manner with MAP, we hypothesized that aortic-brachial PWV ratio is not significantly

affected by MAP and hence could be of additional value in clinical practice. Therefore, the objective of the present study was to examine the relationship between MAP and aortic stiffness, brachial stiffness, and arterial stiffness gradient as measured by aortic-brachial PWV ratio.

METHODS

Study Design and Patient Population

This is a cross-sectional analysis of 2 cohorts of adult patients. The 2 cohorts were drawn from studies on vascular stiffness that were conducted at the CHU de Québec research center from 2006 to 2015. Group A (n=304) was composed of patients with end-stage renal disease treated by dialysis, and Group B (n=114) was composed of all patients with an estimated glomerular filtration rate of $> 45\text{ml/min/1.73m}^2$, who were either hypertensive patients (n=53) or kidney transplant recipient (n=61). For detailed Methods, please see online-only Data Supplement. (Voir Annexe 5 p.202)

Hemodynamic Measurements

Hemodynamic measurements were performed after 15 minutes of rest in a supine position. Brachial artery blood pressure (BP) was recorded using an automatic oscillometric sphygmomanometer BPM- 100 (BP-Tru, Coquitlam, Canada) by an experienced operator who was present in the room[12]. Immediately after BP measurements, we determined cf-PWV and carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV) in triplicates[13-14]. Aortic-brachial PWV ratio was calculated by the ratio of cf-PWV and cr-PWV ($\text{PWV ratio} = \text{cf-PWV}/\text{cr-PWV}$). For comparison, we also reported the standard cf-PWV, which was obtained taking into account differences in the transit time using the maximal upstroke algorithm and the overestimation of true distance by multiplying direct distance by 0.8[15]. MAP was obtained by applanation tonometry of the radial artery after calibration with brachial systolic blood pressure and diastolic blood pressure. Central systolic pressure, central diastolic pressure, central pulse pressure, augmentation index adjusted for heart rate, and subendocardial viability ratio (SEVR) of the central pulse wave profile were obtained using the generalized transfer function[16]. For detailed hemodynamic methods, please see online-only Data Supplement. (Voir Annexe 5 p.203)

Statistical Analysis

Data are expressed as mean $\pm$ SD, n (%) or median [25th-75th percentiles]. *t*-test for independent samples and Mann-Whitney *U* test were used as appropriate to compare hemodynamic parameters between Groups A and B. Linear and quadratic regressions were used to determine the relationship between PWVs, aortic-brachial PWV ratio, and age as appropriate. Linear regressions were used in univariate to assess the relationships between MAP and cf-PWV, cr-PWV, and aortic-brachial PWV ratio in each group of patients and in multivariate to adjust for potential confounders. Before combining the 2 groups, heterogeneity was examined by assessing the statistical significance of an interaction term between MAP and groups. Effect modification (departure from additivity) of sex, groups, and age in the relation between MAP and cf-PWV, cr-PWV, aortic-brachial PWV ratio was examined by introducing an interaction term between MAP and the variable under consideration in the linear regression models. The modification effect was tested in minimal adjusted models and fully adjusted models by assessing the significance of the interaction term described above. When applicable, MAP and age were used as continuous variables. The fully adjusted models include age, sex, groups, cardiovascular disease, and diabetes mellitus as covariates. Assumptions of linearity, collinearity, homoscedasticity, and outliers have been assessed in every model. The sandwich robust estimator (White) was used to correct the lack of homoscedasticity when needed. A quadratic trend was observed in all models assessing the association between MAP and cr-PWV or aortic-brachial PWV ratio, and in the minimal adjusted model testing the effect modification of sex in cf-PWV. Thus, a quadratic term (MAP squared) and its interaction with the variable of interest were used for correction. All statistical analyses were performed in SAS version 9.4. A two-tailed *p*-value <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Baseline Characteristics

Table 7.1 shows demographic, clinical, pharmacological, and biological characteristics of patients in groups A, B, and overall. Table 7.2 shows peripheral and central BP parameters, aortic stiffness, brachial stiffness, and aortic-brachial PWV ratio in each group and overall.

Table 7.1. Characteristics of Patients for Group A, Group B, and Overall.

Parameters	Group A	Group B	Overall
	Dialysis <i>n</i> = 304	eGFR >45mL/min/1.73m ² <i>n</i> = 114	
Male	180 (59)	81 (71)	261 (62)
Age (y)	65 [57 – 77]	53 [46 – 62]	64 [52 – 73]
Weight (kg)	74.8 ± 17.3	77.6 ± 15.6	75.6 ± 16.9
Body mass index (kg/m²)	27.6 ± 5.6	27.3 ± 4.6	27.5 ± 5.4
Hypertension	277 (91)	96 (84)	373 (89)
Diabetes	133 (44)	21 (18)	154 (37)
CVD	162 (53)	15 (13)	177 (42)
Dialysis vintage (y)	1.5 [0.5 – 3.3]	—	—
Dialysis modality*			—
Peritoneal	63 (21)	—	—
Hemodialysis	241 (79)	—	—
eGFR (mL/min/1.73m²)	—	68 [58 – 84]	—
Medication			
ACEi/ARB	130 (43)	68 (60)	198 (47)
CCB	104 (34)	62 (54)	166 (40)
β-blockers	170 (56)	30 (26)	200 (48)
ASA	192 (63)	48 (42)	240 (57)
Statins	190 (63)	64 (56)	254 (61)
Lipid Profile			
Total cholesterol (mmol/L)	3.87 ± 0.96	4.73 ± 1.08	4.10 ± 1.06
HDL (mmol/L)	0.99 [0.80 – 1.30]	1.34 [1.07 – 1.65]	1.06 [0.83 – 1.40]
LDL (mmol/L)	1.93 ± 0.75	2.51 ± 0.90	2.08 ± 0.83
TG (mmol/L)	1.65 [1.19 – 2.35]	1.49 [1.12 – 2.08]	1.58 [1.17 – 2.32]

Results are means ± SD, n (%) or median [25th - 75th percentiles]. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB, angiotensin receptor blockers; ASA, acetylsalicylic acid; CCB, calcium channel blockers; CVD, cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; and TG, triglycerides.

*: percentage based on dialysis patients only



Table 7.2. Hemodynamic Parameters

	<i>Group A</i>	<i>Group B</i>	
		<i>eGFR</i> <i>>45ml/min/1.73m</i> <i>2</i>	<i>Overall</i>
Parameters	<i>Dialysis</i> <i>n = 304</i>	<i>n = 114</i>	<i>n = 418</i>
Peripheral hemodynamic parameters			
SBP (mm Hg)*	131.2 ± 25.7	123.3 ± 16.7	129.0 ± 23.8
DBP (mm Hg)*	70.5 ± 13.1	74.2 ± 10.7	71.5 ± 12.6
MAP (mm Hg)†	91.4 ± 16.7	90.8 ± 12.5	91.2 ± 15.7
PP (mm Hg)*	60.6 ± 21.2	49.1 ± 12.3	57.5 ± 19.9
Heart rate (bpm)	68.6 ± 10.7	68.6 ± 12.2	68.6 ± 11.1
Central hemodynamic parameters			
cSBP (mm Hg)*	120.7 ± 25.1	111.3 ± 16.9	118.2 ± 23.5
cDBP (mm Hg)*	71.5 ± 13.3	79.1 ± 10.6	72.6 ± 12.8
cPP (mm Hg)*	49.2 ± 20.2	36.0 ± 12.0	45.6 ± 19.3
AIx@75 (%)*	26.7 ± 11.0	16.7 ± 12.8	24.0 ± 12.3
SEVR (%)*	135.5 ± 31.1	154.0 ± 31.2	140.4 ± 32.2
Pulse wave velocities			
cf-PWV (m/s)*	13.58 ± 4.06	10.84 ± 1.98	12.83 ± 3.81
Standard cf-PWV (m/s)*	12.79 ± 4.40	9.83 ± 2.14	11.98 ± 4.13
cr-PWV (m/s)*	8.67 ± 1.64	9.05 ± 1.19	8.78 ± 1.54
Aortic-brachial PWV ratio*	1.61 ± 0.51	1.21 ± 0.23	1.50 ± 0.49

Results are given as means ± SD. *t*-test and Mann Whitney *U* test were used as appropriate. Significant if *P*<0.05. AIx@75 indicates augmentation index adjusted for heart rate; cDBP, central diastolic blood pressure; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; cPP, central pulse pressure; cr-PWV, carotid-radial pulse wave velocity; cSBP, central systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; PP, pulse pressure; PWV, pulse wave velocity; SBP: systolic blood pressure, and SEVR, subendocardial viability ratio.

* Difference between Groups A and B statistically different with *P*<0.01.

† MAP was obtained by radial artery tonometry after calibration for peripheral SBP and DBP.

As presented in Figure 7.1, age was associated with a higher cf-PWV and a lower cr-PWV in Group A. In Group B, cf-PWV increased with age but with a smaller slope than in Group A. However, cr-PWV had a quadratic relationship with age and tended to decrease after the fifth decade. Overall, the relationship between aortic-brachial PWV ratio and age was linear in both groups, albeit with a steeper slope in Group A. In Group A, standardized β of age was 0.516 and 0.596 for cf-PWV and aortic-brachial PWV ratio, respectively (Table S1 in the online-only Data Supplement). (Voir Annexe 5 p.205) In Group B, standardized β of age was 0.514 for cf-PWV and 0.441 for aortic-brachial PWV ratio.

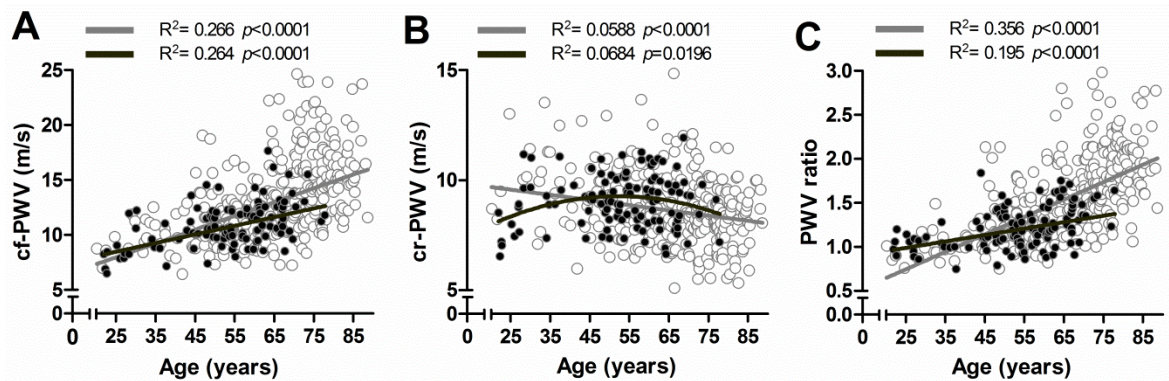


Figure 7.1. Relationship between vascular stiffness parameters and age. The figure shows the relationship between age and A) carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), B) carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV), and C) aortic-brachial pulse wave velocity ratio (PWV ratio) as measured by the cf-PWV/cr-PWV ratio in a group of patients on dialysis (n=304, open circles) and a group of patients with an estimated glomerular filtration rate > 45 ml/min/1.73 m² (n=114, filled circles).

MAP Relationships With PWVs and Aortic-Brachial PWV Ratio

Figure 7.2 shows a significant positive relationship between cf-PWV, cr-PWV and MAP in both groups. However, there were no clinically or statistically significant relationship between aortic-brachial PWV ratio and MAP in either group of patients.

Conditions Affecting MAP Relationship With PWVs and Aortic-Brachial PWV Ratio

Group A and age increased the effect of MAP on the cf-PWV, but not on the cr-PWV and aortic-brachial PWV ratio (Table 7.3). The Group- and age-interaction effect on cf-PWV remained significant in the fully adjusted Model 2. We did not identify a modifying effect of cardiovascular disease, hypertension or diabetes status on the relationship between MAP

and cf-PWV and cr-PWV using various models. None of these factors affected the lack of relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio. We further examined and found no modifying effect of medication (ACEi/ARB, or calcium channel blockers) on the absence of relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio.

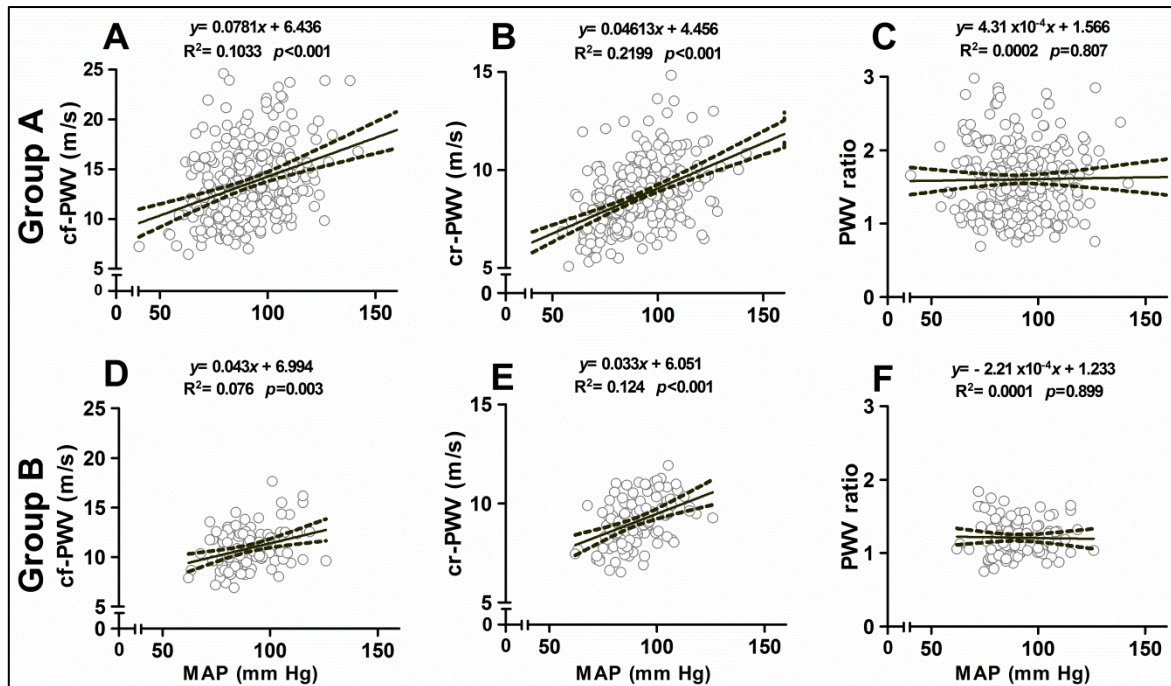


Figure 7.2. Relationships between mean arterial pressure, aortic stiffness, brachial stiffness and arterial stiffness gradient. In a group of patients with end-stage renal disease on dialysis (Group A, n=304), there is a positive relationship between mean arterial pressure (MAP) and carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV)(A) and carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV) (B), but no relationship with aortic-brachial pulse wave velocity ratio (PWV ratio) (C). Similar findings are shown for a group of patients with an estimated glomerular filtration rate of above 45 ml/min/1.73m² (Group B, n=114) in panels D-F.

DISCUSSION

This study shows that aortic-brachial PWV ratio, which is a measure of arterial stiffness gradient, is independent of MAP, potentially making it an ideal indicator of vascular aging and risk stratification. Contrary to cf-PWV, clinical conditions such as group of patients and age did not have a significant impact on the lack of relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio. Various sensitivity analyses showed that cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus status, angiotensin-converting enzyme inhibitors,

angiotensin receptor blockers, and calcium channel blockers did not affect the lack of relationship between aortic-brachial PWV ratio and MAP. Furthermore, the extent of the

Table 7.3. Effect of Conditions That Change MAP Relationship With cf-PWV, cr-PWV and Aortic-Brachial PWV Ratio

Models	Independent variables	cf-PWV		cr-PWV*		PWV ratio*	
		slope (m/s·mm Hg ⁻¹)	<i>P</i>	slope (m/s·mm Hg ⁻¹)	<i>P</i>	slope (mm Hg ⁻¹)	<i>P</i>
Sex							
Model 1 [†]	Male (n=261)	0.053*	0.003	0.048	<0.001	- 0.002	0.335
	Female (n=157)	0.093*	<0.001	0.049	<0.001	0.002	0.433
	Sex-MAP interaction		0.211		0.760		0.449
Model 2 [‡]	Male (n=261)	0.072	<0.001	0.047	<0.001	0.0002	0.902
	Female (n=157)	0.092	<0.001	0.049	<0.001	0.001	0.324
	Sex-MAP interaction		0.249		0.842		0.562
Group							
Model 1 [§]	Group A (n=304)	0.090	<0.001	0.047	<0.001	0.002	0.261
	Group B (n=114)	0.037	0.007	0.042	<0.001	- 0.002	0.374
	Group-MAP interaction		0.002		0.155		0.401
Model 2 [‡]	Group A (n=304)	0.092	<0.001	0.050	<0.001	0.001	0.385
	Group B (n=114)	0.035	0.005	0.039	<0.001	- 0.002	0.366
	Group-MAP interaction		<0.001		0.274		0.216
Age							
Model 1	Age 40	0.037	0.014	0.062	<0.001	- 0.0006	0.777
	Age 60	0.070	<0.001	0.050	<0.001	0.0008	0.490
	Age 80	0.092	<0.001	0.038	<0.001	0.002	0.265
	Age-MAP interaction		0.022		0.085		0.347
Model 2 [‡]	Age 40	0.055	<0.001	0.062	<0.001	0.0006	0.748
	Age 60	0.078	<0.001	0.050	<0.001	0.0006	0.611
	Age 80	0.101	<0.001	0.039	<0.001	0.002	0.365

Age-MAP interaction	0.029	0.052	0.459
---------------------	-------	-------	-------

Multivariate regressions (linear or quadratic) with robust estimator. cf-PWV: carotid-femoral pulse wave velocity, cr-PWV: carotid-radial pulse wave velocity, Group A: on dialysis, Group B: with an estimated glomerular filtration rate greater than 45ml/min/1.73m²,

MAP: mean arterial pressure, PWV ratio: aortic-brachial pulse wave velocity ratio.

* Model 1 of sex-MAP interaction of cf-PWV and all models of cr-PWV and PWV ratio also include MAP² and the interaction term of MAP² and the condition of interest to respect the quadratic regression

† After taking into account mean arterial pressure (MAP as obtained radial artery tonometry after calibration for peripheral systolic and diastolic blood pressures) and sex effect

‡ After taking into account age, MAP, group affiliation, cardiovascular disease, diabetes, sex

§ After taking into account age, MAP and group effect

|| After taking into account age, MAP, group and sex effect

association between age and aortic-brachial PWV ratio were similar to the association of age with cf-PWV, in both groups of patients.

The relationship between arterial stiffness and MAP is indeed complex. Increase in MAP results in an increase in vessel diameter and puts the blood vessel in a less optimal pressure-diameter relationship, where the energy is transferred from the elastic elastin lamella to the stiffer collagen, and smooth muscle cells. Using reference pressure and diameter, Hayashi et al.[17] proposed stiffness index β_0 , which is considered to reflect a pressure-independent local stiffness index. However, the clinically derived stiffness β is slightly different than β_0 , as the reference pressure and diameter are replaced by diastolic pressure and diameter, and instantaneous pressure change is replaced with systolic pressure. Stiffness index β is therefore a relatively good approximation for the blood-pressure independent arterial stiffness in the assessment of local stiffness of superficial vessels, where pressure and diameter can be assessed by arterial tonometry and ultrasound. Building on these assumptions, cardio-ankle vascular index (CAVI) has been proposed as a pressure-independent stiffness index over the vascular tree from the heart to the ankle[18]. The calculation of CAVI incorporates both systolic and diastolic brachial blood pressures in a similar manner as in calculation of β . However, there are some limitations as arterial stiffness is heterogeneous and there is an amplification of systolic blood pressure from heart to the periphery. To circumvent this problem for aortic stiffness, the Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration has taken into account the hypertension stage and the age of subjects[15]. While aortic stiffness is generally the driving force in the attenuation and reversal of arterial stiffness gradient, as the stiffness of muscular conduit arteries are less affected by age, studies suggest that stiffness of medium sized muscular conduit vessels may decrease with age and in conditions of accelerated vascular aging, such as in CKD and diabetes[13, 19-21]. In the present study, we showed a negative linear relationship between brachial stiffness and age in the dialysis group. This is in line with the findings of a repeated measurement study in a dialysis cohort, where cr-PWV decreased despite a progression of aortic stiffness[13]. However, in the group with eGFR >45 ml/min/1.73 m², the relationship with age was quadratic, declining slightly after the fifth decade. Indeed, the arterial tree's response to aging and accelerated aging conditions is not

uniform, and depends on sex, exposure to specific risk factors, and the vascular territory[19]. For example, aorta and carotid become stiff at an earlier age, whereas femoral stiffness is more sex-dependent and remains relatively stable until the fifth or sixth decade of life[22].

In the present study, we explored this heterogeneous nature of arterial stiffness, which also integrates the physiological concept of arterial stiffness gradient. The lack of relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio was tested in two different cohorts that were completely different in terms of age, renal function and comorbidities. The various modeling and sensitivity analysis make a strong case about the robustness of our findings. However, there are some limitations that need to be addressed. First, as major reflecting sites originate from the lower part of the body, the absolute hemodynamic impact of aortic-brachial PWV ratio is believed to be relatively limited. Second, the measurements of aortic and brachial PWV were performed while patients were taking their usual antihypertensive drugs. While we sought to examine the modifying effect of major classes of drugs on the lack of relationship between MAP and aortic-brachial PWV ratio, the impact of antihypertensive drugs on aortic-brachial PWV ratio was beyond the scope of the present study. Finally, our conclusions are based on the observations from a cohort of mostly middle-aged to elderly subjects who were treated with antihypertensive drugs.

PERSPECTIVES

We have previously shown that aortic-brachial PWV ratio was a better predictor of overall mortality than aortic stiffness alone.¹¹ In this study, we show that aortic-brachial PWV ratio is independent of blood pressure, which is a major advantage over the classical aortic PWV. Whereas other BP-independent or BP-adjusted parameters, such as stiffness index β and CAVI, are based on complex mathematical analysis that are less intuitive for clinician and have the inherent limitations that have been discussed above. In this context, aortic-brachial PWV ratio is possibly more suitable as a blood pressure independent parameter of vascular aging. However, the impact of arterial stiffness gradient using muscular vascular bed, and its impact on microcirculatory forward pressure and flow pulsatility, with or without

antihypertensive drugs, need to be assessed in future studies. Finally, these findings need to be confirmed in a younger population without antihypertensive drugs.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to the dialysis personnel and the study subjects for their kind contribution and precious collaboration.

SOURCES OF FUNDING

C Fortier holds a scholarship from the *Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQ-S)* and the Kidney Foundation of Canada (KFOC). MP Desjardins holds a scholarship from the *Société québécoise d'hypertension artérielle – through contribution from Servier*. Drs De Serres and Mac-Way were supported by a Kidney Research Scientist Core Education and National Training (KRESCENT) New Investigator Award from Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and KFOC, and a scholarship from the *FRQS*. Dr. Mac-Way is also supported by a subvention grant from the KFOC. Dr Agharazii holds the Nephrology-Amgen research Chair at *Université Laval*.

CONFLICT OF INTEREST / DISCLOSURES

None

REFERENCES

1. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439.
2. 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, Nephro Test Study G. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60:1451-1457.
3. 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.

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. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-2090.
6. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105:1652-1660.
7. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse (Basel)*. 2016;3:159-166
8. Tarumi T, Shah F, Tanaka H, Haley AP. Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter. *American Journal of Hypertension*. 2011;24:1108-1113.
9. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: The age, gene/environment susceptibility--reykjavik study. *Brain*. 2011;134:3398-3407.
10. Hashimoto J, Ito S. Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta: Potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension. *Hypertension*. 2013;62:542-549.
11. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension*. 2015;65:378-384.
12. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (bpm-100(beta)) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood Press Monit*. 2001;6:153-159.
13. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: A prospective longitudinal study. *Hypertension*. 2013;62:154-160.
14. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490.
15. 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'. *European Heart Journal*. 2010;31:2338-2350.
16. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95:1827-1836.

17. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of Biomechanics*. 1980;13:175-184.
18. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (cavi). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006;13:101-107.
19. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: A population study. *Hypertension*. 2000;35:637-642.
20. Mitchell GF, Tardif JC, Arnold JM, Marchiori G, O'Brien TX, Dunlap ME, Pfeffer MA. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. *Hypertension*. 2001;38:1433-1439.
21. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: A comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26:2133-2138.
22. Bossuyt J, Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Segers P, Reesink K, Van Bortel LM, Reference Values for Arterial Measurements C. Reference values for local arterial stiffness. Part b: Femoral artery. *J Hypertens*. 2015;33:1997-2009.

NOVELTY AND SIGNIFICANCE

What is new?

Aortic stiffness is a cardiovascular risk factor. This study shows that, contrary to aortic stiffness, aortic-brachial stiffness ratio, which is related to arterial stiffness gradient, is independent of blood pressure.

What is relevant?

Aortic-brachial stiffness ratio could potentially be used as a blood pressure independent index of vascular aging.

Summary

While aortic stiffness is a cardiovascular risk factor, its effect is partly driven through its impact on the attenuation or reversal of arterial stiffness gradient and its subsequent pulse pressure transmission into the microcirculation. However, aortic stiffness is blood pressure dependent. In this study, we show that the ratio between aortic and brachial stiffness, which explores arterial stiffness gradient, is independent of blood pressure. This lack of relationship was tested in two distinct groups and multiple sensitivity analysis demonstrated the robustness of this finding.

Chapitre 8

Associations entre les paramètres hémodynamiques issus de l'approche par l'onde de réservoir et la mortalité au sein d'une population dialysée.

Ce projet a été réalisé avec la collaboration de Martin G. Schultz et James E. Sharman, du Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Australia. Le manuscrit est en préparation.

INTRODUCTION

Considérant les différentes limites et doutes évoqués à propos de la théorie de la séparation de l'onde, nous nous sommes intéressés à l'approche par l'onde de réservoir pour l'analyse et la compréhension de nos courbes de pression. Quelques études ont investigué l'association entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et le risque d'évènements ou de mortalité, avec des résultats divergents et des méthodologies bien distinctes[197, 201-204]. En effet, à l'heure actuelle, aucun consensus n'a été rapporté concernant le site préférentiel de mesure de l'onde de pouls ni même les paramètres de l'analyse de réservoir les plus pertinents pour les issues cliniques. De plus, les déterminants physiologiques de ces paramètres n'ont que peu été abordés. Il a toutefois été assumé que la pression de réservoir soit relative à la compliance de l'aorte et qu'ainsi, dériver les paramètres de réservoir à partir d'une courbe de pression radiale n'aurait pas vraiment de sens.

Les objectifs de la présente étude étaient, tout d'abord, de déterminer les associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de deux sites artériels (carotide, radiale) et les paramètres cliniques ainsi que les rigidités artérielles régionales, et

deuxièmement d'évaluer les associations entre ces paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de la carotide et de la radiale et le risque de mortalité toutes causes et cardiovasculaire dans une cohorte de patients dialysés.

MÉTHODES

Devis de l'étude et population

Cette étude unicentrique, observationnelle et longitudinale a été réalisée au centre de recherche du CHU de Québec auprès de patients ayant une insuffisance rénale terminale traités par dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale) à L'Hôtel-Dieu de Québec. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les mêmes que ceux présentés précédemment dans les *Online Supplements* du Chapitre 6 (voir Annexe 4). De août 2006 à juin 2014, 328 patients ont passé au moins une évaluation extensive incluant l'historique médical, des données de laboratoire, le traitement pharmacologique et les paramètres hémodynamiques (pressions artérielles, rigidité). Pour les analyses, nous avons aussi exclu les patients dont les mesures étaient manquantes ou non fiables, soit pour la radiale ou la carotide (n=29), laissant 298 participants à l'étude (Figure 8.1) La participation au suivi des participants a été interrompue au moment du décès, d'une transplantation rénale, d'une reprise de la fonction rénale ou de la fin de l'étude (octobre 2016). Aucun patient n'a été perdu au cours du suivi. La mortalité cardiovasculaire était considérée lorsqu'un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, maladie cardiaque ischémique, amputation du membre inférieur, maladie intestinale ischémique et accident vasculaire cérébral) a mené au décès ou a précipité la décision d'arrêter les traitements de dialyse. Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec et a été réalisé en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Toutes les procédures suivies satisfaisaient aux lignes directrices de notre Institution et chaque patient a donné un consentement écrit, libre et éclairé.

Mesures hémodynamiques

Les mesures hémodynamiques usuelles ont été décrites dans les chapitres antérieurs (voir *Online Supplements* du Chapitre 6, en Annexe 4). Par tonométrie d'aplanation, nous avons aussi obtenu le profil de l'onde de pouls au niveau de la carotide commune selon le même protocole qu'au niveau radial, excepté que la calibration a été effectuée avec la pression artérielle moyenne et la pression diastolique, tel que recommandé. Dans le cas de la carotide, les paramètres centraux de la pression (pression systolique[PAS], diastolique [PAD]et pulsée [PP], index d'augmentation ajusté pour la fréquence cardiaque[AIx@75]) ont été obtenus directement par l'analyse de la courbe, sans l'utilisation d'une fonction de transfert généralisée.

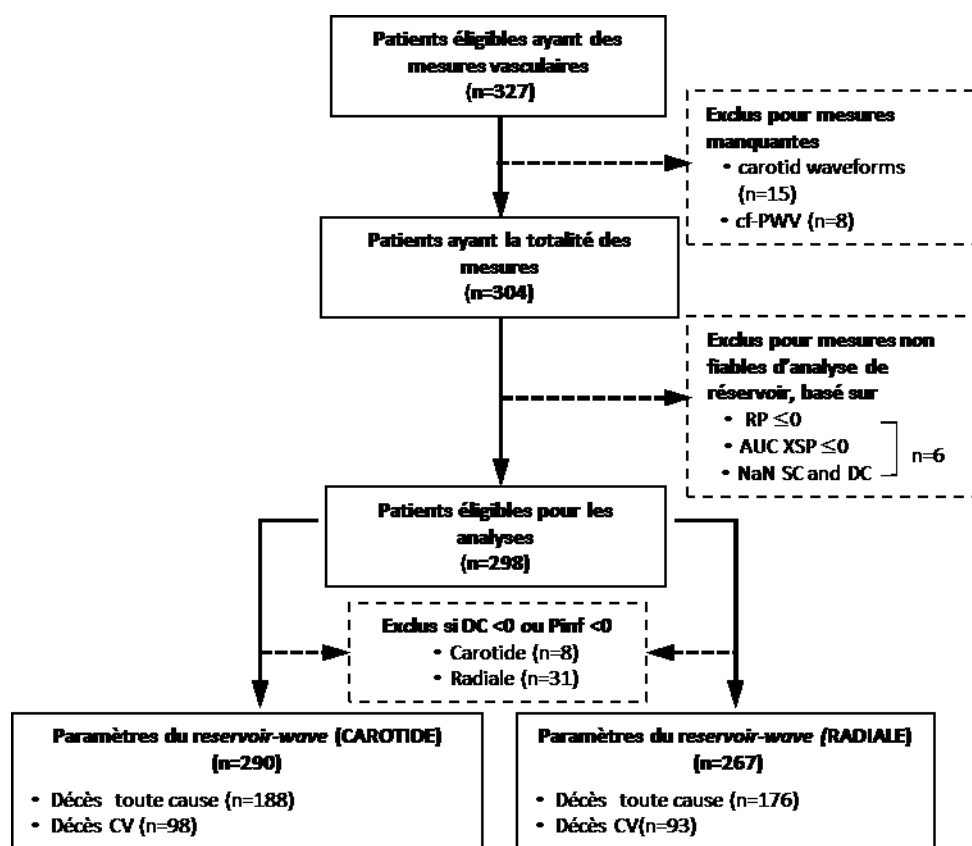


Figure 8.1. Graphique d'inclusion-exclusion des patients à l'étude. AUC XSP signifie intégrale de la pression excédentaire; *cf-PWV*, vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale; CV, cardiovasculaire; DC, constante de temps diastolique; NaN, valeur non numérique; Pinf, asymptote de la diminution exponentielle de la pression durant la diastole; RP, amplitude de la pression de réservoir et SC, constante de temps systolique.

Les paramètres issus de l'approche par l'onde de réservoir ont été calculés tels que précédemment décrit[196, 197, 203]. L'amplitude de la pression de réservoir (RP), la pression de réservoir incluant la pression diastolique (RP+DP) et leurs intégrales (AUC RP, AUC RP+DP), les paramètres de la pression excédentaire (XSP, AUC XSP), la constante de temps diastolique (DC) et la constante de temps systolique (SC) sont issus des profils de l'onde de pouls de l'artère radiale et carotidienne sans l'application d'une fonction de transfert généralisée. RP a été dérivé en se basant uniquement sur la pression et XSP a été défini comme la différence entre la pression totale mesurée et RP. Les données de l'analyse par le réservoir étaient considérées valides lorsque $RP > 0$, $AUC\ XSP > 0$, SC et DC étaient numériques, $DC > 0$ et $P_{inf} > 0$. La proportion RP et la proportion XSP sont respectivement le ratio de AUC RP ou AUC XSP sur l'intégrale de la pression totale x 100. XSP:RP est le ratio de la proportion de XSP sur la proportion de RP.

Avec le patient toujours en décubitus dorsal et calme, nous avons aussi déterminé la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (*cf-PWV*) et carotido-radiale (*cr-PWV*) en triple par le Complior® SP (Artech Medical, Pantin - France), en utilisant l'algorithme du point d'élévation maximale (2^e dérivée) et des mesures directes de distance.

Analyses statistiques

Les données sont exprimées en moyenne $\pm$ écart type, n (%) ou médiane [25^e-75^e percentiles]. Des corrélations de Pearson ou Spearman ont été utilisées telles qu'appropriées pour déterminer les caractéristiques démographiques et cliniques corrélées avec les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir. Des régressions linéaires multiples ont été utilisées pour déterminer les associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir, le *cf-PWV*, le *cr-PWV* et les caractéristiques démographiques et cliniques. XSP, AUC XSP, SC et DC ont été transformés par le $\log_{10}$ lorsque nécessaire pour satisfaire l'assomption de linéarité de la régression (normalité des résidus). Après vérification des assomptions de linéarité et de proportionnalité, des régressions à risque proportionnel de Cox ont été rapportées pour évaluer les associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et la mortalité (toutes causes,

cardiovasculaire). Afin de mieux comparer les *hazard ratio* (HR), nous avons calculé les HR associés à un changement d'un écart-type (1-SD HR) pour chaque paramètre de l'approche par l'onde de réservoir. Nous avons subséquemment ajusté ces 1-SD HR pour des facteurs confondants potentiels, dont l'âge, le sexe, la maladie cardiovasculaire athérosclérotique, le diabète, le tabagisme, l'hypertension, le type de dialyse, la fréquence cardiaque et le *cf-PWV*. Ces analyses ont été effectuées avec SPSS version 24. Les comparaisons entre les 1-SD HR des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir, ajustés pour les facteurs confondants, ont été réalisées par bootstrap de t-test avec échantillons appariés (SAS version 9.4).

RÉSULTATS

Le tableau 8.1 montre les caractéristiques des patients, les paramètres de pression centrale obtenus après l'application d'une fonction de transfert généralisée au niveau de la courbe radiale et les rigidités régionales (*cf-PWV* et *cr-PWV*) au début de l'étude. Les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de la courbe de pression radiale et carotidienne sont présentés au Tableau 8.2.

Paramètres de l'approche par l'onde de réservoir, pression artérielle, conditions cliniques et rigidités régionales.

Le Tableau 8.3 montre les corrélations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et les caractéristiques démographiques et cliniques des patients. Ces corrélations avec l'âge, le sexe, la maladie cardiovasculaire, le diabète, la grandeur et la fréquence cardiaque étaient généralement assez similaires entre les paramètres de la carotide et de la radiale associés à la pression de réservoir (RP, RP+DP, AUC RP, AUC RP+DP). Toutefois, le XSP de la carotide est mieux corrélé aux facteurs de risque que le XSP de la radiale. XSP (carotide et radiale) n'étaient pas corrélés ni au sexe ni à la grandeur. Aucun des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir n'était associé à la durée de dialyse et au type d'accès vasculaire de dialyse. Dans l'ensemble, selon les modèles univariés, les associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et le *cf-PWV* étaient similaires entre la carotide et la radiale (Tableau 8.4). Seule la pression artérielle diastolique n'était pas

associée au *cf-PWV*. Au contraire, les associations univariées significatives entre le *cr-PWV* et les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir concernaient surtout le RP+DP, le AUC RP+DP, la pressions artérielle systolique et la pression artérielle diastolique, autant au site radial que carotidien. Le Tableau 8.5 montre les régressions linéaires multivariées incluant le *cf-PWV*, le *cr-PWV*, l'âge, le sexe, les maladies cardiovasculaires, le diabète, la fréquence cardiaque et la grandeur. De façon intéressante, le *cf-PWV* et le *cr-PWV* sont tout deux significativement associés à tous les paramètres associés à la pression de réservoir de la carotide et de la radiale. Toutefois, seul le *cf-PWV* était associé avec les paramètres de la pression excédentaire dans ces modèles ajustés, pour la carotide et la radiale.

Tableau 8.1. Caractéristiques des patients

	<i>n</i> = 298
Homme	176 (59)
Âge (an)	67 [56 – 77]
Poids (kg)	74.2 ± 17.0
IMC (kg/m²)	27.3 ± 5.6
Tabagisme (actif ou passé)	118 (40)
Hypertension	276 (93)
Diabètes	128 (43)
MCV	155 (52)
Maladie coronarienne	138 (46)
Maladie artérielle périphérique	70 (24)
Accident vasculocérébral	33 (11)
Temps passé en dialyse (an)	1.5 [0.5 – 3.3]
Modalités de dialyse	
Péritonéale	60 (20)
Hémodialyse	238 (80)
Accès d'hémodialyse*	
FAV native/synthétique	133 (45)
Cathéter	105 (35)
Médication	
β-blockers	171 (57)
iECA/ARA	133 (47)

BCC	105 (35)
Nitrate	50 (17)
Warfarine	55 (19)
CRP (mg/L)	6.4 [2.5 - 14.4]
Profil lipidique	
Cholestérol total (mmol/L)	3.85 ± 0.98
HDL (mmol/L)	1.07 ± 0.38
LDL (mmol/L)	1.92 ± 0.75
TG (mmol/L)	1.95 ± 1.09
Pression centrale	
Systolique (mmHg)	121.9 ± 24.8
Diastolique (mmHg)	72.0 ± 13.2
PAM (mmHg)	92.2 ± 16.3
PP (mmHg)	49.9 ± 20.5
AIx@75 (%)	26.5 ± 10.7
Fréquence cardiaque (bpm)	68.2 ± 10.6
Rigidité artérielle régionale	
<i>cf-PWV</i> (m/s)	13.63 ± 4.05
<i>cr-PWV</i> (m/s)	8.83 ± 1.66

Résultats sont des moyennes ± écart-type, *n* (%) ou médianes [25^e-75^e percentiles]. Les paramètres de pression centrale ont été obtenus après l'application d'une fonction de transfert généralisée sur les courbes de pression radiales. AIx@75 signifie index d'augmentation ajusté pour la fréquence cardiaque; ARA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; BCC, bloqueurs des canaux calciques; *cf-PWV*, vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale; CRP, protéine C-réactive; *cr-PWV*: vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale; FAV, fistule artérioveineuse; HDL, lipoprotéine de haute densité; iECA, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC, indice de masse corporelle; LDL, lipoprotéine de faible densité; MCV, maladie cardiovasculaire; PAM, pression artérielle moyenne; PP, pression pulsée centrale; TG, triglycérides.

*: pourcentage basé sur les patients hémodialysés uniquement.

Tableau 8.2. Paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de la carotide et de l'artère radiale

Paramètres	Carotide N=261	Radiale N=261
RP+DP (mm Hg)	114.6 ± 24.5	111.2 ± 24.0
AUC RP+DP (kPa.s-1)	10.601 ± 2.376	10.187 ± 2.339
RP (mm Hg)	43.2 ± 18.3	40.2 ± 18.6
AUC RP (kPa.s-1)	2.068 ± 0.919	1.826 ± 0.888
SC (x10 ⁻²)	18.67 [14.01 - 24.21]	9.25 [6.53 – 16.72]
DC (x10 ⁻²)	3.35 [2.46 – 4.42]	2.50 [1.67 – 3.55]
XSP (mm Hg)	18.1 [13.4 – 24.6]	33.6 [25.1 – 46.2]
AUC XSP (kPa.s-1)	0.383 [0.260 – 0.568]	0.605 [0.437 – 0.912]
Proportion de RP (%)	83.6 [78.6 – 87.3]	72.0 [64.5 – 78.7]
Proportion de XSP (%)	16.4 [12.7 – 21.4]	28.0 [21.3 – 35.4]
XSP:RP	0.19 [0.15 – 0.27]	0.39 [0.27 – 0.55]

Résultats sont des moyennes ± écart-type et médiane [25^e-75^e percentiles]. AUC RP signifie intégrale de la pression de réservoir; AUC RP+DP, signifie intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; DC, constante de temps diastolique; RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SC, constante de temps systolique; XSP, pression excédentaire.

Tableau 8.3. Déterminants univariés des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir

	Âge		Sexe (H=1)		MCV		DB		Taille		FC	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
Carotide												
RP+DP	0.029	0.619	-0.110	0.061	0.108	0.065	0.070	0.233	-0.164	0.005	-0.046	0.435
AUC RP+DP	-0.049	0.406	-0.002	0.967	0.063	0.286	-0.069	0.240	-0.035	0.556	-0.535	<0.001
RP	0.368	<0.001	-0.155	0.008	0.300	<0.001	0.252	<0.001	-0.310	<0.001	-0.250	<0.001
AUC RP	0.347	<0.001	-0.135	0.021	0.276	<0.001	0.204	<0.001	-0.286	<0.001	-0.452	<0.001
SC	0.204	<0.001	-0.160	0.006	0.049	0.406	-0.036	0.539	-0.233	<0.001	0.147	0.012
DC	0.421	<0.001	-0.110	0.062	0.289	<0.001	0.270	<0.001	-0.259	<0.001	0.111	0.059
XSP	0.149	0.011	0.021	0.726	0.247	<0.001	0.369	<0.001	-0.025	0.670	-0.194	0.001
AUC XSP	0.263	<0.001	-0.033	0.571	0.298	<0.001	0.343	<0.001	-0.116	0.049	-0.317	<0.001
Radiale												
RP+DP	0.026	0.671	-0.153	0.012	0.037	0.553	0.083	0.174	-0.193	0.002	-0.064	0.295
AUC RP+DP	-0.114	0.063	-0.029	0.632	0.037	0.548	-0.056	0.359	-0.027	0.664	-0.582	<0.001
RP	0.337	<0.001	-0.209	0.001	0.212	0.001	0.242	<0.001	-0.369	<0.001	-0.245	<0.001
AUC RP	0.270	<0.001	-0.192	0.002	0.200	0.001	0.179	0.003	-0.305	<0.001	-0.457	<0.001
SC	0.199	0.001	-0.184	0.003	0.082	0.184	0.086	0.160	-0.363	<0.001	0.042	0.499
DC	0.424	<0.001	-0.162	0.008	0.289	<0.001	0.333	<0.001	-0.346	<0.001	0.058	0.347
XSP	0.069	0.261	0.056	0.363	0.111	0.071	0.233	<0.001	0.086	0.162	-0.112	0.068

AUC XSP	0.166	0.007	0.010	0.873	0.196	0.001	0.217	<0.001	0.029	0.634	-0.208	0.001
----------------	--------------	--------------	-------	-------	--------------	--------------	--------------	------------------	-------	-------	---------------	--------------

Corrélations de Pearson ou Spearman tel qu'approprié, $p < 0.05$ est significatif

AUC RP signifie intégrale de la pression de réservoir; AUC RP+DP, intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; DB, diabète; DC, constante de temps diastolique; FC, fréquence cardiaque; MCV, maladie cardiovasculaire; RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SC, constante de temps diastolique; XSP, pression excédentaire maximale.

Tableau 8.4. Associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et les rigidités régionales- modèles univariés

Paramètres	<i>cf-PWV</i>				<i>cr-PWV</i>			
	Carotide		Radiale		Carotide		Radiale	
	Std β	<i>p</i>	Std β	<i>p</i>	Std β	<i>p</i>	Std β	<i>p</i>
RP+DP	0.368	<0.001	0.365	<0.001	0.347	<0.001	0.307	<0.001
AUC RP+DP	0.182	0.002	0.161	0.009	0.303	<0.001	0.282	<0.001
RP	0.448	<0.001	0.418	<0.001	0.051	0.383	0.008	0.894
AUC RP	0.381	<0.001	0.354	<0.001	0.017	0.771	0.012	0.839
SC	0.217	<0.001	0.171	0.005	0.116	0.048	-0.105	0.087
DC	0.385	<0.001	0.343	<0.001	-0.021	0.725	-0.200	0.001
XSP	0.299	<0.001	0.263	<0.001	-0.095	0.108	0.102	0.098
AUC XSP	0.316	<0.001	0.261	<0.001	-0.176	0.003	0.010	0.868
SBP	0.398	<0.001	0.409	<0.001	0.296	<0.001	0.290	<0.001
DBP	0.061	0.327	0.043	0.487	0.560	<0.001	0.550	<0.001

AUC RP signifie intégrale de la pression de réservoir; AUC RP+DP, intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; *cf-PWV*, vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale; *cr-PWV*, vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale; DC, constante de temps diastolique; DBP, pression artérielle diastolique; RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SBP, pression artérielle systolique; SC, constante de temps diastolique; Std β , beta standardisé; XSP, pression excédentaire maximale.

Tableau 8.5. Associations entre les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et les rigidités régionales-modèles ajustés

Paramètres		Carotide			Radiale		
		Std β	p	R^2 ajusté	Std β	p	R^2 ajusté
RP+DP	<i>cf-PWV</i>	0.369	<0.001	0.309	0.402	<0.001	0.311
	<i>cr-PWV</i>	0.407	<0.001		0.352	<0.001	
AUC	<i>cf-PWV</i>	0.252	<0.001	0.467	0.282	<0.001	0.528
RP+DP	<i>cr-PWV</i>	0.369	<0.001		0.341	<0.001	
RP	<i>cf-PWV</i>	0.312	<0.001	0.342	0.338	<0.001	0.353
	<i>cr-PWV</i>	0.243	<0.001		0.165	0.007	
AUC RP	<i>cf-PWV</i>	0.274	<0.001	0.371	0.308	<0.001	0.413
	<i>cr-PWV</i>	0.223	<0.001		0.184	0.002	
SC	<i>cf-PWV</i>	0.102	0.180	0.133	0.171	0.025	0.126
	<i>cr-PWV</i>	0.211	0.003		-0.073	0.298	
DC	<i>cf-PWV</i>	0.153	0.031	0.246	0.039	0.603	0.134
	<i>cr-PWV</i>	0.083	0.201		-0.036	0.603	
XSP	<i>cf-PWV</i>	0.230	0.002	0.199	0.175	0.024	0.091
	<i>cr-PWV</i>	-0.061	0.363		0.097	0.177	
AUC XSP	<i>cf-PWV</i>	0.209	0.004	0.225	0.142	0.065	0.112
	<i>cr-PWV</i>	-0.060	0.369		0.079	0.269	
SBP	<i>cf-PWV</i>	0.395	<0.001	0.316	0.417	<0.001	0.292
	<i>cr-PWV</i>	0.358	<0.001		0.317	<0.001	
DBP	<i>cf-PWV</i>	0.248	<0.001	0.415	0.237	<0.001	0.406
	<i>cr-PWV</i>	0.414	<0.001		0.398	<0.001	

Tous les modèles sont ajustés pour l'âge, le sexe, la maladie cardiovasculaire, le diabète, la fréquence cardiaque et la grandeur. AUC RP+DP, intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; *cf-PWV*, vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale; *cr-PWV*, vitesse de l'onde de pouls carotido-radiale; DC, constante de temps diastolique; DBP, pression artérielle diastolique; RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SBP, pression artérielle systolique; SC, constante de temps diastolique; Std β , bêta standardisé; XSP, pression excédentaire maximale.

Paramètres de l'approche par l'onde de réservoir et la mortalité toutes causes et cardiovasculaire.

Durant une période de suivi médiane de 33 mois (16-64), 194 décès sont survenus, parmi lesquels 101 (56%) étaient d'origine cardiovasculaire. La Figure 8.2 montre les 1-SD HR univariés et ajustés de chacun des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de l'artère carotide et radiale, respectivement pour la mortalité toutes causes (Figure 8.2 A, C) et la mortalité cardiovasculaire (Figure 8.2. B, D). (Voir Tableaux 8.6-8.8 pour les détails de ces analyses). Dans l'ensemble, les 1-SD HR des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir étaient similaires entre la carotide et la radiale pour les deux types de mortalités. Au niveau de la carotide, seuls le SC, AUC XSP et XSP étaient significativement associés à la mortalité toutes causes et cardiovasculaire. La comparaison des 1-SD HR a démontré que AUCXSP et XSP sont statistiquement différents des autres paramètres de la carotide, mais ne diffèrent pas l'un de l'autre. Parmi les paramètres de la radiale, AUC RP+DP était le seul à être indépendamment associé à la mortalité cardiovasculaire (1-SD HR=0.749, $p=0.040$). Aucun des paramètres associés à la pression de réservoir n'était associé à la mortalité toutes causes.

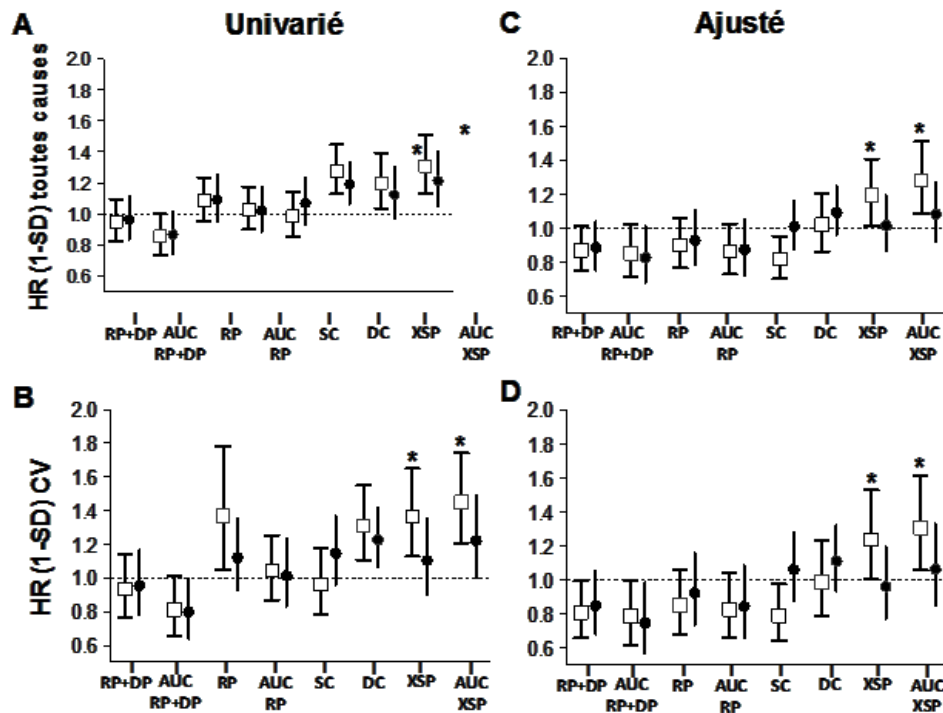


Figure 8.2. Hazard ratio des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir issus de la carotide et de la radiale sur la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire, modèles univariés et ajustés. Les *hazard ratios* sont présentés selon 1 écart-type de chacun des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir pour la carotide ($\square$) et la radiale ($\bullet$). Les barres représentent les intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées sont illustrées pour la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire dans les sections A et B respectivement. Le 1-SD HR du RP de la carotide pour la mortalité cardiovasculaire correspond à la constante linéaire de la régression quadratique. Les sections C et D montrent les 1-SD HR ajustés pour les facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, le diabète, la maladie cardiovasculaire, l'hypertension, le statut tabagique, le type de dialyse, la fréquence cardiaque et le *cf-PWV*, sur la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire. XSP et AUC XSP de la carotide et de la radiale sont associés de manière constante à la mortalité toutes causes et cardiovasculaire même dans les modèles ajustés (*). AUC RP signifie intégrale de la pression de réservoir; AUC RP+DP, intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; DC, constante de temps diastolique RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SC, constante de temps diastolique; XSP, pression excédentaire maximale.

Tableau 8.6. *Hazard ratio* selon 1 écart-type des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir pour la mortalité toutes causes

Paramètres	Carotide			Radiale		
	HR 1-SD	IC 95%	p	HR 1-SD	IC 95%	p
RP+DP	0.951	0.825– 1.096	0.488	0.964	0.833– 1.115	0.621
AUC RP+DP	0.855	0.733– 0.998	0.047	0.867	0.742– 1.014	0.074
RP	1.084	0.952– 1.233	0.223	1.091	0.951– 1.252	0.212
AUC RP	1.027	0.898– 1.175	0.696	1.019	0.884– 1.175	0.792
SC	0.986	0.852– 1.142	0.854	1.070	0.934– 1.227	0.328
DC	1.279	1.129– 1.449	<0.001	1.192	1.066– 1.333	0.002
XSP	1.200	1.036– 1.391	0.015	1.124	0.968– 1.304	0.125
AUC XSP	1.307	1.132– 1.510	<0.001	1.212	1.047– 1.403	0.010

Régressions univariées de Cox

AUC RP signifie intégrale de la pression de réservoir; AUC RP+DP, intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; DC, constante de temps diastolique RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SC, constante de temps diastolique; XSP, pression excédentaire maximale.

Tableau 8.7. Hazard ratio selon 1 écart-type des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir pour la mortalité cardiovasculaire.

Paramètres	Carotide			Radiale		
	HR 1-SD	IC 95%	p	HR 1-SD	IC 95%	p
RP+DP	0.934	0.767– 1.137	0.494	0.954	0.781– 1.166	0.647
AUC RP+DP	0.812	0.654–1.009	0.060	0.798	0.640– 0.995	0.045
RP	-	-	-	1.120	0.931– 1.348	0.228
RP	1.367	1.049 – 1.783	0.021	-	-	-
RP²	0.837	0.708 – 0.991	0.038	-	-	-
AUC RP	1.043	0.868– 1.252	0.654	1.013	0.833– 1.232	0.897
SC	0.960	0.783– 1.177	0.692	1.147	0.960– 1.370	0.132
DC	1.310	1.107– 1.550	0.002	1.226	1.063– 1.415	0.005
XSP	1.365	1.128– 1.651	0.001	1.103	0.899– 1.353	0.348
AUC XSP	1.449	1.206– 1.741	<0.001	1.222	1.001– 1.492	0.049

Régressions univariées de Cox

AUC RP signifie intégrale de la pression de réservoir; AUC RP+DP, intégrale de la pression de réservoir incluant la pression diastolique; AUC XSP, intégrale de la pression excédentaire; DC, constante de temps diastolique RP, amplitude de la pression de réservoir; RP+DP, pression de réservoir incluant la pression diastolique; SC, constante de temps diastolique; XSP, pression excédentaire maximale.

Tableau 8.8. *Hazard ratio* ajustés des paramètres de l'approche par l'onde de réservoir de la carotide et de la radiale pour la mortalité toutes causes et cardiovasculaire.

Variable d'intérêt	Mortalité	Carotide			Radiale		
		1-SD HR	IC 95%	<i>p</i>	1-SD HR	IC 95%	<i>p</i>
RP+DP (mm Hg)	All-cause	0.870	0.748 – 1.013	0.072	0.886	0.754 – 1.041	0.142
	CV	0.810	0.660 – 0.994	0.044	0.849	0.684 – 1.053	0.136
AUC RP+DP (kPa.s-1)	All-cause	0.852	0.714 – 1.018	0.077	0.826	0.675 – 1.011	0.064
	CV	0.787	0.621 – 0.999	0.049	0.749	0.569 – 0.987	0.040
RP (mm Hg)	All-cause	0.901	0.766 – 1.060	0.208	0.929	0.782 – 1.104	0.402
	CV	0.851	0.684 – 1.059	0.149	0.925	0.739 – 1.157	0.493
AUC RP (kPa.s-1)	All-cause	0.864	0.728 – 1.024	0.092	0.873	0.725 – 1.051	0.151
	CV	0.828	0.659 – 1.040	0.104	0.846	0.661 – 1.083	0.186
SC (x10 ⁻²)	All-cause	0.818	0.701 – 0.953	0.010	1.009	0.875 – 1.163	0.905
	CV	0.792	0.644 – 0.975	0.028	1.062	0.881 – 1.280	0.525
DC (x10 ⁻²)	All-cause	1.021	0.864 – 1.205	0.811	1.093	0.960 – 1.245	0.179
	CV	0.989	0.790 – 1.237	0.920	1.113	0.936 – 1.323	0.226
XSP (mm Hg)	All-cause	1.195	1.014 – 1.407	0.033	1.016	0.868 – 1.190	0.840
	CV	1.237	1.003 – 1.527	0.047	0.962	0.774 – 1.196	0.727
AUC XSP (kPa.s-1)	All-cause	1.281	1.086 – 1.510	0.003	1.082	0.921 – 1.270	0.338
	CV	1.308	1.060 – 1.614	0.012	1.065	0.854 – 1.329	0.575

CV: cardiovasculaire.

Les modèles sont ajustés pour l'âge, le sexe, la maladie cardiovasculaire, le diabète, le statut tabagique, l'hypertension, le type de dialyse, la fréquence cardiaque et le *cf-PWV*.

Discussion générale de la thèse

La pression artérielle a exercé une influence quasi hypnotique depuis l'arrivée des sphygmomanomètres au début du 20^e siècle[73] et est devenue un des paramètres médicaux les plus mesurés. Cependant, nous sommes forcés de constater que nous ne comprenons que bien mal les extrêmes de pression de l'onde de pouls. Les changements dans le diagnostic de l'hypertension artérielle au fil des décennies nous le démontrent très bien. À l'heure actuelle, un questionnement constant s'effectue par rapport aux seuils à viser[264]. Doit-on contrôler la pression systolique de façon plus agressive (SPRINT)[265]? Devrait-on laisser tomber la mesure brachiale usuelle par brassard pour une mesure centrale, mieux associée à la mortalité[165, 166]? D'ailleurs, que penser de l'efficacité des antihypertenseurs actuels, dont le jugement se base sur la diminution de la pression brachiale, réduction pouvant ne pas être de la même ampleur qu'au niveau central[266]. Sans oublier les doutes et critiques à propos des théories sur lesquelles se fonde notre compréhension mécanistique de l'impact hémodynamique des altérations artérielles.

La pression systolique est maintenant la principale cible pour la prévention des événements cardiovasculaires, particulièrement chez les personnes âgées. En effet, avec l'âge, la pression pulsée augmente essentiellement par la hausse de la pression systolique (hypertension systolique isolée) dont le principal déterminant est la rigidité aortique. L'étude de la rigidité artérielle est donc un domaine bien plus jeune que celui de la pression artérielle et des agents pharmacologiques ciblant la pression. Certaines populations susceptibles de manifester une perte plus marquée de la distensibilité des artères ont été utilisées afin d'étudier les mécanismes et conséquences des altérations du système artériel, nommons entre autres les personnes âgées, hypertendues, diabétiques et ayant une maladie rénale chronique. La population en insuffisance rénale représente un modèle humain très intéressant du vieillissement vasculaire en raison de la précocité et de la progression accélérée de la rigidification de l'aorte qui se répercute en une forte incidence d'événements cardiovasculaires.

Inversion du gradient de rigidité artérielle: implication des artères de moyen calibre à prédominance musculaire

L'aorte et les artères périphériques de moyen calibre à prédominance musculaire sont structurellement et biomécaniquement différentes, et ne sont donc pas affectées de façon similaire avec l'âge et les conditions pathologiques[153, 154, 260]. Ces études transversales montrent en effet que la rigidité de l'aorte augmente de manière curvilinéaire avec l'âge, tandis que les segments périphériques augmentent aussi, mais dans une moindre mesure, donnant même l'impression d'un plateau passé la soixantaine. Ainsi, l'inversion du gradient physiologique de rigidité artérielle serait essentiellement engendrée par l'augmentation de la rigidité aortique. Toutefois, dans une étude longitudinale, notre équipe a découvert de façon fortuite que la rigidité brachiale, mesurée par *cr-PWV*, diminuait significativement et indépendamment du changement de pression artérielle (- 0.66m/s/an) malgré une augmentation accélérée de la rigidité aortique (0.84 m/s/année)[255].

Des résultats similaires ont bien évidemment été observés dans notre étude concernant l'effet de la vitamine D active sur la progression de la rigidité artérielle auprès de patients dialysés (Chapitre 5). Nous avons également remarqué cette divergence d'évolution entre la rigidité aortique et la rigidité brachiale dans une étude transversale auprès de deux cohortes complètement distinctes, soit une incluant des patients dialysés (n=304) et l'autre composée de patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé $>45\text{ml/min/1.73m}^2$ (n=114) (Chapitre 7). Nous avons alors montré que dans le groupe de patients dialysés, la rigidité aortique (Sdz $\beta=0.516$, $p<0.0001$) augmentait avec l'âge, tandis que la rigidité brachiale diminuait (Sdz $\beta= -0.243$, $p<0.0001$). Dans le deuxième groupe, la rigidité aortique augmentait tel qu'attendu (Sdz $\beta=0.514$, $p<0.0001$), contrairement à la rigidité brachiale qui augmentait légèrement jusque vers la cinquantaine pour redescendre par la suite (Sdz $\beta= -0.267$, Sdz $\beta \text{ âge}^2= -0.430$, $p=0.0196$), suivant une relation quadratique (en U inversé). En ce sens, le gradient de rigidité artériel n'est pas seulement affecté par l'augmentation de la rigidité aortique avec l'âge, mais également par la diminution de la rigidité des artères musculaires de moyen calibre. Ce phénomène se retrouve non seulement dans une population à très haut risque cardiovasculaire (dialysés), mais aussi dans une population à risque moyen-faible.

Cette disparité d'évolution de la rigidité au sein de ces deux territoires vasculaires nous a menés à penser que la rigidité aortique ne pouvait expliquer seule l'altération du gradient de rigidité artérielle et les conséquences hémodynamiques qui y sont associées. Nous avons donc proposé le *aortic to brachial PWV ratio* ($PWV\ ratio = cf-PWV/cr-PWV$) comme paramètre du gradient de rigidité artérielle et testé sa capacité à identifier le risque de mortalité toutes causes.

Aortic-brachial PWV ratio : indicateur de dommages aux organes et de mortalité

Nous avons démontré, dans une cohorte de 310 patients dialysés, que le *PWV ratio* (1-SD HR=1.426, $p<0.001$) était un meilleur indicateur de mortalité toutes causes que la rigidité aortique seule (1-SD HR=1.290, $p=0.001$). De plus, le *PWV ratio* était le seul paramètre hémodynamique dont la significativité était maintenue après l'ajustement pour l'âge. Dans un modèle multivarié incluant tous les paramètres démographiques, cliniques, pharmacologiques et biochimiques pouvant être associés à la mortalité, seuls le *PWV ratio* (HR=1.225, $p=0.032$), l'âge (HR=1.402, $p=0.001$), le temps passé en dialyse (HR=1.323, $p=0.001$) et la concentration de protéine C-réactive (HR=1.286, $p=0.010$) étaient associés à un risque accru de mortalité toutes causes. Bien entendu, la population dialysée est une population extrême en termes de risque cardiovasculaire et de mortalité. Il est possible que la supériorité du *PWV ratio* ne soit pas rencontrée dans une population à faible risque.

Pour faire suite à notre publication, Niiranen et al.[267] ont utilisé le *PWV ratio* dans la *Framingham Heart Study Offspring cohort*, une large cohorte d'individus sans antécédents cardiovasculaires provenant de la population générale. Il a été montré que le *PWV ratio* indiquait les événements cardiovasculaires aussi bien que la rigidité aortique, sans toutefois fournir d'information additionnelle à la *cf-PWV*[267]. Ce résultat ne nous surprend pas, puisqu'avant la 5^e ou la 6^e décennie d'âge, la rigidité des artères périphériques à prédominance musculaire n'augmente que très peu. Ainsi, l'altération du gradient de rigidité artérielle est principalement causée par l'augmentation de la rigidité aortique. Cependant, les auteurs ont mentionné qu'ils ne pouvaient exclure la possibilité que le *PWV ratio* puisse offrir une valeur prédictive additive sur le *cf-PWV* chez les individus âgés,

puisque l'association entre les événements cardiovasculaires et le *PWV ratio* était plus grande que celle avec la rigidité aortique chez les sujets âgés de > 70 ans[267].

La perte et l'inversion du gradient physiologique de rigidité artérielle peuvent mener à la transmission d'une plus grande pulsatilité à la microcirculation et aux organes. Cet effet pourrait engendrer une réponse vasculaire myogénique, une diminution de la perfusion des lits capillaires et mener ultimement à une dysfonction des organes sensibles à la pression[244, 268]. Récemment, deux publications ont supporté l'idée que le *PWV ratio* soit mieux associé aux dommages des organes que la rigidité aortique. Picone et al.[269] ont montré dans une population composée de diabétiques de type 2 (N=60) appariés pour l'âge à des sujets contrôles (N=60), qu'un paramètre similaire au *PWV ratio*, le gradient de rigidité aortique-brachial (*cr-PWV/cf-PWV*) était associé au débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) indépendamment de l'âge, du sexe, du statut de diabète et des facteurs de risques cardiovasculaires (stz $\beta=0.275$, $p=0.024$). Au contraire, la rigidité aortique n'était pas associée à la fonction rénale (stz $\beta= - 0.121$, $p=0.30$). Une autre étude, cette fois-ci par Lee et al.[270] a montré qu'une augmentation de 0.1 du *PWV ratio* était associée à une augmentation de la prévalence d'événements cardiovasculaires incluant les accidents vasculaires cérébraux et la maladie coronarienne de plus de deux fois (OR=2.362, $p<0.001$), tandis que la rigidité aortique n'était pas statistiquement significative ($p>0.05$).

Aortic-brachial PWV ratio : un paramètre de rigidité artérielle indépendant de la pression artérielle opérationnelle

La rigidité aortique mesurée par le *cf-PWV* est fortement dépendante à la pression artérielle au moment de la mesure, ce qui représente sa principale limite autant dans l'interprétation clinique qu'en recherche. Quoiqu'en recherche il soit possible d'ajuster par modélisation mathématique pour la pression artérielle moyenne, cette technique peut ne pas être optimale en raison de la nature curvilinéaire de la relation rigidité-pression. Le CAVI, un indice de rigidité globale basé sur l'indice de rigidité β , a été formulé pour répondre à ce problème de dépendance à la pression. Toutefois, il a été démontré que le CAVI maintient une légère dépendance à la pression artérielle, pouvant malgré tout être corrigée facilement[236]. Le CAVI a cependant le défaut d'être un paramètre de rigidité se basant sur l'homogénéité de

l'arbre artériel. Sa mesure correspond à une rigidité globale incluant des segments musculaires et élastiques, et ne peut donc pas représenter le gradient de rigidité artériel.

En divisant notre population de dialysés (N=310) en tertiles selon le *PWV ratio*, nous avons étonnamment observé que la pression artérielle moyenne était similaire parmi les 3 groupes ($p=0.462$, Chapitre 6). En se basant sur la dépendance des valeurs de *PWV* à la pression artérielle au moment de la mesure et à la supposition que la pression artérielle moyenne est la même partout dans tous les segments artériels, nous avons émis l'hypothèse que le *PWV ratio* soit potentiellement indépendant de la pression artérielle. Du moins, la pression artérielle opérationnelle devrait affecter similairement le *cf-PWV* et le *cr-PWV*, qui présentés sous la forme d'un ratio, atténuerait fortement l'effet de la pression sur la valeur obtenue. Nous avons testé cette hypothèse dans deux cohortes distinctes de patients (dialysés et l'autre avec $DFGe > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (Chapitre 7). Autant la rigidité aortique que la rigidité brachiale étaient associées à la pression artérielle moyenne, et ce dans les deux groupes. Cependant, aucune association n'était observable avec le *PWV ratio* ($p > 0.8$). Ce manque de relation n'a pas pu être expliqué par un effet modifiant de l'âge, du groupe (dialysés vs $DFGe > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$), des antécédents cardiovasculaires, de l'hypertension, du diabète et de la médication.

Des résultats similaires ont récemment été obtenus. Picone et al.[269] ont évalué les déterminants du *PWV ratio* dans une cohorte de diabétiques (N=60) appariés pour l'âge à une cohorte contrôle (N=60). Ils ont démontré que le *PWV ratio* n'était pas associé à la pression artérielle moyenne dans le groupe de diabétiques, mais qu'une faible corrélation entre le *PWV ratio* et la pression artérielle moyenne s'observait dans le groupe contrôle. Toutefois, cette relation entre le *PWV* et la pression artérielle moyenne n'était plus significative dans les modèles ajustés pour l'âge, le sexe et la pression pulsée. De manière similaire à nos résultats, Bia et al.[271] n'ont pas observé d'associations entre le *PWV ratio* et la pression artérielle moyenne dans leur cohorte de 151 patients hémodialysés, tout comme Cameron et al.[260] chez des non diabétiques ($\beta=0.000$, $p=0.841$) et des diabétiques ($\beta = -0.004$, $p=0.068$). Ces résultats, suggèrent qu'effectivement, l'association entre la pression artérielle moyenne et le *PWV ratio* soit fortement atténuée, voire nulle.

***Aortic-brachial PWV ratio* et la rigidité brachiale (*cr-PWV*) : impacts et explications hémodynamiques**

À la lecture des articles inclus dans cette thèse, il est aisé de constater la transition qui s'est effectuée dans les concepts mécanistiques à l'origine de la compréhension physiopathologique de la rigidité artérielle sur les pressions artérielles. De la rigidité aortique (Chapitre 5), nous avons intégré le concept de gradient de rigidité d'abord sous la forme d'un *mismatch* (Chapitre 6), puisque l'effet prétendu du gradient de rigidité artérielle se basait à ce moment sur la diminution de la réflexion de l'onde au niveau de l'interface aorte et artères musculaires (principal site de réflexion). Finalement, nous avons abordé des modèles d'analyse traditionnels (Chapitre 6) et émergents (Chapitre 8) afin de mieux comprendre l'impact hémodynamique du gradient de rigidité artérielle (*PWV ratio*) et de ses composantes sur les pressions artérielles centrales et périphériques.

Le concept du *mismatch* s'explique par la vision traditionnelle de la composition de l'onde de pouls, soit la pression rajoutée au niveau central par la réflexion de l'onde. Ainsi, l'aorte se rigidifie à un rythme plus rapide que les segments musculaires, atténuant la différence de rigidité à leur intersection (entre les deux). Cet effet se répercuterait en diminuant l'amplitude de l'onde réfléchie et/ou en retardant l'arrivée de l'onde réfléchie par la distalisation du site de réflexion[192], quoique des observations contraires ait été formulées sur ce dernier mettant en doute la valeur du temps de retour de l'onde[186, 272]. Somme toute, l'atténuation du *mismatch* provoquerait une diminution relative de la réflexion, qui pourrait contribuer à la dissociation entre la rigidité aortique, l'AIX et la PP avec l'âge[153]. À travers nos travaux, nous avons plutôt observé une augmentation significative de l'AIX@75 et de l'amplitude de l'onde réfléchie avec les tertiles de *PWV ratio*. Quoique ces corrélations n'aient pas été davantage approfondies, d'autres auteurs ont obtenu des résultats similaires. McEniery et al.[273] ont investigué les associations entre les gradients de rigidité artérielle obtenus sur deux territoires musculaires distincts (carotido-radial et fémoral-pédieuse), l'amplitude de l'onde réfléchie et la distance du site de réflexion parmi les participants du *Anglo-Cardiff Collaborative Trial*. L'inversion du gradient de rigidité était associé à une distalisation des sites de réflexion et une augmentation paradoxale de l'amplitude de l'onde réfléchie et de l'AIX. Des résultats

similaires sur l'AIx ont également été obtenus par Schultz et al.[196]. À la lumière de ces résultats et conscients des réserves et doutes véhiculés concernant la séparation de l'onde de pouls (et heureux d'une nouvelle collaboration), nous avons investigué d'autres modèles théoriques dont celui l'approche par l'onde de réservoir...

L'approche par l'onde de réservoir se distingue de l'analyse par la séparation de l'onde par l'apport très limité des ondes réfléchies dans l'explication de la pression artérielle. Au lieu, une pression de réservoir (*reservoir pressure*, [RP]) compose la majeure partie de l'onde de pouls, à laquelle s'ajoute la pression des ondes incidentes et réfléchies composant une pression excédentaire (*excess pressure*, [XSP]). Ce modèle mixte utilise la théorie de propagation des ondes combinée au Windkessel, un modèle de compliance artérielle. La caractérisation des composantes (RP, XSP) à travers l'arbre artériel a été déterminée par des études invasives qui décrivent les changements morphologiques de l'onde de pouls du centre vers la périphérie[198, 274]. Toutefois, la définition physiologique du RP et sa nature (onde ou pas) n'est pas encore tout à fait comprise. Le RP, comme son nom l'indique, serait une pression associée à un volume de sang à l'intérieur des artères. En raison de la nature élastique de l'aorte et de la fonction principale de capacitance, il est généralement accepté que la compliance aortique soit le principal contributeur à la compliance artérielle totale[275]. En conséquence, l'interprétation du RP provenant d'une onde de pouls mesurée sur la périphérie n'aurait pas vraiment de sens.

Nous avons donc examiné les déterminants du RP et XSP provenant de deux sites artériels, la carotide et la radiale, et avons observé que le RP partageait les mêmes déterminants cliniques et démographiques peu importe la provenance de l'onde de pouls, avec une force d'association similaire (Chapitre 8). Nous avons aussi évalué l'effet de la rigidité aortique et brachiale sur le RP, en s'appuyant sur l'hypothèse que la diminution de la rigidité brachiale observée dans notre population de dialysés puisse avoir un rôle à jouer dans la compliance du système artériel[268]. Nous avons observé des associations positives et significatives pour le *cf-PWV* ($\text{std}\beta=0.312$, $p<0.001$) et le *cr-PWV* ($\text{std}\beta=0.243$, $p<0.001$), lorsque ajustés pour l'âge, le sexe, le diabète, la maladie cardiovasculaire, la taille et la fréquence cardiaque. En d'autres mots, une diminution de la rigidité brachiale était associée

à une diminution de la pression de RP. Le RP est fortement corrélé à la pression systolique, et donc, il est difficile de confirmer si cette association est en quelque sorte contaminée par la relation rigidité-pression.

Toutefois, d'autres auteurs ont soulevé l'idée que la pression pulsée et la pression systolique soient mieux expliquées par la compliance du système artériel en entier plutôt que par la rigidité locale de l'aorte. Reymond et al.[276] ont utilisé un modèle 1-D de l'arbre artériel afin de déterminer l'effet d'une diminution de la compliance du système et de l'aorte sur la pression systolique. La rigidité de l'aorte proximale augmentait la pression systolique principalement par l'augmentation de l'amplitude de l'onde incidente, tandis que la diminution de la compliance du système artériel complet augmentait la pression systolique en augmentant la pression relative à la réflexion. Dans le contexte de l'approche par l'onde de réservoir, cette pression de «réflexion» est associée au réservoir. À partir d'une autre modélisation dans laquelle la résistance périphérique totale, la rigidité aortique, le débit cardiaque et la compliance totale du système artériel pouvaient être modulés, Mohiuddin et al.[277] ont obtenu des résultats similaires, soit que la pression pulsée n'était pas affectée par la rigidité aortique, mais surtout par la compliance totale du système artériel. De plus, les auteurs conclurent que la rigidité aortique avait un effet limité au niveau du temps de retour des ondes réfléchies, mais amenait le système artériel à réagir en Windkessel.

À travers les analyses faites pour le projet de l'approche par l'onde de réservoir, nous avons observé que la *cr-PWV* n'était corrélée qu'aux paramètres de RP incluant la pression diastolique (Chapitre 8). De plus, dans les analyses univariées, le *cr-PWV* était associée à la pression diastolique au niveau de la carotide ($\text{std}\beta=0.560$, $p<0.001$), mais aussi au niveau radial ($\text{std}\beta=0.550$, $p<0.001$), tandis que le *cf-PWV* ne l'était pas. En d'autres mots, la diminution de la pression diastolique pourrait survenir conséquemment à la diminution de la rigidité des artères musculaires, ou encore à l'augmentation de la compliance de ces artères. Cette association entre la rigidité régionale des artères musculaires et la pression diastolique a maintes fois été observée[192, 278, 279], et se révèle sous d'autres formes connues. Par exemple, la création d'une fistule artério-veineuse pour l'hémodialyse

diminue généralement la pression diastolique[33, 280, 281] ou voir même augmente la pression diastolique suite à la ligation d'une FAV[282], selon un cas rapporté. La médication antihypertensive agit sur la dilatation des artères musculaires (compliance artérielle) pour faire diminuer la pression, diastolique et systolique. Sans oublier l'exercice physique, particulièrement aérobie, qui est bien connue pour son effet marqué sur la diminution de la pression systolique et diastolique. L'impact de l'augmentation du flot sanguin pour perfuser les muscles actifs est bien documenté, engendrant des réactions vasculaires notables en aigu, mais aussi des adaptations chroniques importantes. Les répercussions sont passionnantes et parfaitement résumées par Green et al.[283]. Mentionnons, entre autres, l'augmentation du diamètre artériel, l'épaississement «musculaire» de la paroi artérielle et l'amélioration de la fonction endothéliale. L'effet de l'exercice au niveau de la rigidité aortique est toutefois mitigé, d'autant plus que les résultats ne sont généralement pas corrigés pour le changement de la pression artérielle.

Déterminants de la régression de la rigidité brachiale (effets sur le *PWV ratio*)

La rigidité des artères musculaires de conduction est connue pour augmenter modérément avec l'âge. Cependant, nos travaux ont permis de constater une régression annuelle significative de la rigidité brachiale dans une cohorte de 85 patients hémodialysés, malgré une progression de la rigidité aortique. Fait intéressant, la régression de la rigidité brachiale n'était pas expliquée par l'âge, les facteurs de risque traditionnels ou les marqueurs minéraux, mais bien par l'ampleur initiale de la rigidité aortique ($\beta = -0.139$, $p=0.008$) (Chapitre 5). Ces travaux en appui avec ceux d'autres auteurs[134, 244], nous a amenés à proposer que les artères musculaires de conduction puissent s'adapter à une rigidité aortique élevée en devenant plus compliantes, de sorte à accepter à la place de l'aorte une partie du volume de sang éjecté par le ventricule gauche.

Ainsi, une rigidité aortique accrue exposerait les artères musculaires à une pression et un flot augmentés pouvant influencer le phénotype mécanique des VSMC. Dinardo et al.[100] ont démontré que les VSMC d'artères musculaires avaient un phénotype mécanique distinct selon leur localisation au niveau du système artériel et des stress hémodynamiques auxquels les VSMC sont soumises. De plus, lorsque soumises à des

conditions chroniques d'étirement équivalentes aux pressions physiologiques au niveau de l'aorte, les VSMC d'artères musculaires montraient une capacité à diminuer leur rigidité statique, devenant ainsi plus compliantes.

À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible sur les changements longitudinaux de la structure de l'artère brachiale. Selon l'équation de Moens-Korteweg $PWV = \sqrt{\frac{Eh}{\rho D}}$, on peut s'attendre à une diminution de la rigidité brachiale en réduisant la rigidité intrinsèque (E_{inc}) et l'épaisseur (h) de la paroi ou en augmentant le diamètre artériel (D). Un E_{inc} augmenté combiné à un ratio épaisseur/diamètre constant a plutôt été observé dans une population dialysée[284]. Toutefois, cette étude a été conduite dans une population relativement plus jeune que la nôtre, avec une prévalence moindre d'antécédents cardiovasculaires et de diabète. Dans cette population de dialysés, les rigidités régionales périphériques (brachiale, fémorale) n'étaient pas associées aux événements cardiovasculaires et à la mortalité[228].

Dans un contexte d'insuffisance cardiaque congestive, Mitchell et al.[285] ont observé une rigidité artérielle au niveau brachiale diminuée par rapport à un groupe contrôle de même âge, malgré une rigidité aortique similaire. Les auteurs ont remarqué une association entre l'utilisation de β -bloqueurs, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et une rigidité brachiale diminuée. Avec l'ajustement pour ces classes pharmacologiques, la différence de rigidité brachiale entre les deux groupes n'était plus significative. Les auteurs ont alors conclu que l'utilisation de ces antihypertenseurs expliquait, du moins en partie, la plus faible rigidité brachiale observée dans la cohorte d'insuffisants cardiaques.

Cet énoncé est tout à fait logique considérant que l'impact de la plupart des classes pharmacologiques d'antihypertenseurs sur la pression artérielle survient en augmentant le diamètre artériel des artères musculaires, et donc en diminuant la vasoconstriction des vaisseaux. Il a été démontré que l'administration de nitroglycérine, par exemple, augmente la compliance de l'artère brachiale et diminue la vitesse de l'onde de pouls (PWV) brachiale

par l'augmentation de l'aire transversale de l'artère brachiale[286]. Dans cette étude, le E_{inc} aussi était diminué pouvant davantage contribuer à la diminution de la rigidité brachiale. Or, un effet nul ou contraire peuvent également être observés sur le E_{inc} selon les structures mises sous tension par la réduction de la contraction des VSMC[125]. Somme toute, la vasodilatation prépondérante des artères musculaires pourrait alors contribuer à la perte à court ou long terme du gradient de rigidité artérielle.

Étant conscients des effets prépondérants de la médication antihypertensive sur les artères musculaires, nous avons investigué l'effet de la médication sur le *PWV ratio*. Quoique l'acide acétylsalicylique, les statines, les β -bloqueurs et les nitrates étaient associés en univarié à un *PWV ratio* plus élevé, ces classes n'atteignait pas le seuil de significativité statistique lorsque l'âge, la maladie cardiovasculaire et le diabète étaient aussi inclus dans le modèle. Par conséquent, nous avons proposé que l'utilisation de ces agents pharmacologiques puisse être considérée comme un élément confondant par un biais d'indication. D'autres analyses nous ont également permis de conclure que l'association entre le *PWV ratio* et la mortalité toutes causes n'était pas le résultat d'une contamination par l'utilisation de nitrates.

L'hétérogénéité de réponse des artères musculaires et élastique, à la NTG par exemple, met en lumière les limites d'utilisation d'appareils offrant une mesure de rigidité globale reposant plutôt sur une conception homogène de l'arbre artériel. En effet, Shimizu et al.[287] ont conclu à une amélioration de la rigidité artérielle mesurée par le CAVI suite à l'administration de NTG, arguant les bénéfices cardioprotecteurs de la NTG. Une étude subséquente a permis aux mêmes auteurs de constater que la diminution de la rigidité globale était en fait strictement causée par la diminution de la rigidité au niveau périphérique[288]. La NTG diminue donc la pression centrale, sans améliorer la rigidité aortique.

Forces et limites de la thèse

Les travaux présentés dans cette thèse ont pour la plupart été réalisés auprès d'une large cohorte de patients dialysés, avec un suivi suffisamment long pour avoir un nombre intéressant d'évènements sans avoir de perte au suivi. En général, notre population en dialyse est représentative de la population Nord-américaine en insuffisance rénale terminale en termes d'âge, de diabète, d'hypertension et de maladie cardiovasculaire. De plus, diverses méthodes d'analyse de l'onde de pouls ont été utilisées afin de fournir différents phénotypes hémodynamiques, et les diverses modélisations et analyses sensibles incluses dans nos études démontrent la robustesse de nos résultats. À la lumière de l'intérêt grandissant par rapport à l'utilisation de méthodes de mesure de la rigidité artérielle globale, qui suppose une certaine homogénéité à travers les segments artériels, nos résultats supportent et mettent en lumière l'hétérogénéité de l'arbre artériel.

Malgré tout, les travaux de cette thèse comportent certaines limites. Premièrement, nos études ont été conduites auprès d'une population assez âgée et à haut risque cardiovasculaire. Les résultats obtenus peuvent ne pas se transposer dans une population plus jeune et saine. Deuxièmement, toutes les mesures hémodynamiques et de rigidité ont été réalisées avec la médication antihypertensive usuelle des patients. Troisièmement, considérant que les sites majeurs de réflexion se présentent au niveau des membres inférieurs (ou que les membres inférieurs contribuent davantage à la compliance artérielle totale), l'impact hémodynamique du *aortic to brachial PWV ratio* peut être relativement limité. Finalement, les données présentées dans cette thèse ne permettent pas de décrire les changements structuraux au niveau des artères musculaires, à savoir si la régression est causée par une augmentation du diamètre, une diminution de l'épaisseur de la paroi ou du E_{inc} .

Perspectives de recherche

Les résultats présentés dans cette thèse ont mené à différentes interrogations qui font présentement l'objet d'études ou pouvant être abordées dans des projets de recherche ultérieurs. En voici quelques exemples.

Tout d'abord, un des objectifs initiaux de ma thèse était de décrire, par une étude longitudinale, les altérations structurelles et mécaniques des artères musculaires de conduction afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la régression de la rigidité brachiale. Cette étude a d'abord été débutée auprès de nos patients de la clinique externe de néphrologie, et depuis peu auprès de patients hémodialysés. Ces données permettront également d'obtenir des informations sur un autre territoire musculaire (fémorale-pédieuse), afin d'identifier les difficultés techniques rencontrées lors de la mesure, de comparer la temporalité des altérations de la paroi artérielle avec celles au niveau brachial ainsi que de déterminer la capacité «prédictive» d'événements et de mortalité du *PWV ratio* formulé à l'aide des rigidités aortique et fémorale-pédieuse. À la lumière des connaissances actuelles, il serait logique de considérer principalement les artères musculaires du membre inférieur pour formuler le *PWV ratio*. De par leur position dans l'arbre artériel (continuité directe de l'aorte), les artères des membres inférieurs devraient subir en premier l'augmentation des stress mécaniques par le flot et la pression. De plus, les membres inférieurs devraient davantage contribuer à la réflexion des ondes (ou à la compliance artérielle totale). Toutefois, la maladie athérosclérotique se manifeste au niveau des artères des membres inférieurs, ce qui peut grandement nuire à la palpation du pouls au niveau du pied ou simplement contaminer les résultats de la rigidité artérielle. Malheureusement, ce projet n'était pas suffisamment avancé pour introduire les résultats dans cette thèse.

Deuxièmement, Pannier et al.[228] ont été les premiers à déterminer le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité associés aux artères musculaires. Cependant, leurs résultats vont en sens contraire aux nôtres. Bien que leurs participants étaient hémodialysés, ils étaient aussi plus jeunes et présentaient moins de comorbidités que notre population. Mais aussi, toutes les mesures hémodynamiques ont été réalisées après l'interruption de la médication antihypertensive. Sachant l'effet vasodilatateur (et donc possiblement diminution de la rigidité) de plusieurs classes d'antihypertenseurs, nous avons débuté une étude afin d'examiner l'effet de la médication (comparativement à ne pas la prendre) sur les rigidités centrale et périphériques, les *PWV ratio* et les autres paramètres

hémodynamiques. Nous souhaitons ainsi confirmer que nos résultats ne sont pas issus d'une contamination par la médication et examiner les forces d'associations entre les paramètres de rigidité obtenus sous médication versus sans médication aux déterminants cliniques usuels et à la mortalité.

Troisièmement, nous avons démontré que le *PWV ratio* était un bon indicateur du risque de mortalité toutes causes, toutefois on ne sait pas si une amélioration du *PWV ratio* est associée à une incidence réduite d'évènements ou de marqueurs de dysfonction (cœur, reins). Certaines études, utilisant le *baPWV*, ont montré des associations entre une faible rigidité, une fragilité et une faible masse musculaire[289, 290]. D'un autre côté, les bénéfices vasculaires de l'exercice physique sont évidents, mais les liens de causalité avec la diminution du risque cardiovasculaire plus ou moins bien définis. Ainsi, il serait plus qu'intéressant d'évaluer l'effet d'un entraînement régulier en aérobic sur les *PWV ratios*, la géométrie et la mécanique artérielle et ultimement sur l'incidence d'évènements (cardiovasculaires, mortalité). De plus, cette étude pourrait permettre d'examiner les associations entre les changements de la structure, de la géométrie et de la mécanique des artères musculaires, particulièrement au niveau de l'artère fémorale et les paramètres de pression obtenus selon l'approche par l'onde de réservoir. Une augmentation du diamètre artériel des artères musculaires (petit et moyen calibres) devrait engendrer une diminution de la pression de réservoir par une augmentation de la compliance artérielle et une diminution de la résistance périphérique.

Quatrièmement, il serait possible d'utiliser certaines de nos bases de données pour quantifier les changements engendrés par certaines interventions sur les paramètres de l'approche par l'onde de réservoir. La pression de réservoir pouvant être définie comme la pression relative à un volume de sang contenu dans le réseau artériel, la cohorte de patients pour qui nous avons des données pré-post hémodialyse pourrait nous permettre d'investiguer l'effet de la correction du volume hydrique sur les paramètres de réservoir. De plus, l'effet sur le réservoir de la création d'une fistule artério-veineuse et donc d'une «fuite» du sang artériel vers une veine ainsi que l'impact de la vasodilatation des segments musculaires par la nitroglycérine pourraient aussi offrir des informations utiles.

Finalement, il pourrait être intéressant d'intégrer dans nos modélisations certains paramètres relatifs à la fonction cardiaque (présence ou non d'insuffisance cardiaque, type, fraction d'éjection, etc.) en raison de la dissociation entre les pressions pulsées, la pression systolique et la rigidité aortique en présence d'insuffisance cardiaque. De plus, l'analyse de l'onde de pouls pourrait être améliorée si l'on avait une mesure de flot sanguin au site artériel d'intérêt.

Conclusion

La pression artérielle a beau être un des paramètres médicaux le plus mesuré, l'interprétation exacte de cette onde de pouls et de ses changements morphologiques demeure mal définie. La rigidité aortique est actuellement reconnue comme le principal contributeur de l'augmentation de la pression systolique et de la pression pulsée, tout comme le seul déterminant à l'origine de l'inversion du gradient de rigidité artérielle. Or, les travaux de cette thèse ont permis de mettre en évidence une régression de la rigidité brachiale au fil des ans dans deux cohortes distinctes en termes de risque cardiovasculaire. Nous avons également formulé le premier paramètre de gradient de rigidité artérielle, le *aortic brachial PWV ratio*, et démontré qu'il est un meilleur indicateur de mortalité toutes causes que la rigidité aortique seule. De surcroît, nous avons également fait la démonstration que le *PWV ratio* est indépendant à la pression artérielle opérationnelle, ce qui lui confère un intérêt clinique important dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, du moins dans la population en insuffisance rénale terminale. Selon nos résultats, cette régression de la rigidité brachiale pourrait survenir conséquemment à une rigidité aortique élevée, et donc potentiellement résulter d'une adaptation à des stress mécaniques augmentés. Cette diminution de la rigidité brachiale pourrait avoir un impact sur la compliance totale du système artériel et donc sur la pression associée au réservoir et la pression diastolique. La complétion de notre étude servant à identifier les changements structuraux des artères musculaires ainsi que les déterminants menant à la régression de la rigidité de ces segments permettra de mettre un peu de lumière dans ce domaine d'étude.

Somme toute, nos résultats soulignent l'importance de l'interaction entre les artères élastiques et les artères musculaires dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, ce qui pave la voie à une nouvelle ère de recherche[291]. D'autres études seront nécessaires afin de combler le manque flagrant de connaissances sur les déterminants de l'altération des artères musculaires et leurs rôles réels au sein du système artériel.

Bibliographie

1. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-72.
2. Arora, P., et al., *Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey*. CMAJ, 2013. **185**(9): p. E417-23.
3. *Traitement du stade terminal de l'insuffisance organique au Canada: Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes, 2005 à 2014-tableaux de données, STIR*. 2016, Institut canadien d'information sur la santé: Ottawa, ON : ICIS; 2015.
4. *Analyse éclair-Statistiques annuelles sur les transplantations d'organes au Canada: dialyse, transplantation et don d'organes, 2006 à 2015*. 2017, Institut canadien d'information sur la santé.
5. Gilbert, S.J., et al., *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. Sixth ed. 2014, Philadelphia: Elsevier.
6. Lawson, D.E., et al., *Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism*. Nature, 1971. **230**(5291): p. 228-30.
7. Castrop, H., et al., *Physiology of kidney renin*. Physiol Rev, 2010. **90**(2): p. 607-73.
8. Eaton, D.C. and J.P. Pooler, *Vander's Renal Physiology*. 2013, McGraw-Hill: New York, NY.
9. Aird, W.C., *Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds*. Circ Res, 2007. **100**(2): p. 174-90.
10. Chen, J., et al., *A mathematical model of the myogenic response to systolic pressure in the afferent arteriole*. Am J Physiol Renal Physiol, 2011. **300**(3): p. F669-81.
11. Loutzenhiser, R., A. Bidani, and L. Chilton, *Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role*. Circ Res, 2002. **90**(12): p. 1316-24.
12. Levy, B.I., et al., *Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus*. Circulation, 2008. **118**(9): p. 968-76.
13. Chade, A.R., *Small Vessels, Big Role: Renal Microcirculation and Progression of Renal Injury*. Hypertension, 2017. **69**(4): p. 551-563.
14. Iliescu, R., et al., *Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(4): p. 1079-87.
15. Basile, D.P., *Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing to progressive nephropathy*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004. **13**(1): p. 1-7.
16. Foundation., N.K., *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements, 2013. **3**(1): p. S1-S150.
17. Foundation, N.K., *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease; Evaluation, Classification and Stratification*. . Am J Kidney Dis, 2002 (suppl 1). **39**: p. S1-S0000.

18. Lin, Z.H. and L. Zuo, *When to initiate renal replacement therapy: The trend of dialysis initiation*. World J Nephrol, 2015. **4**(5): p. 521-7.
19. Rivara, M.B. and R. Mehrotra, *Timing of Dialysis Initiation: What Has Changed Since IDEAL?* Semin Nephrol, 2017. **37**(2): p. 181-193.
20. Cooper, B.A., et al., *A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis*. N Engl J Med, 2010. **363**(7): p. 609-19.
21. Feng, L., et al., *Timing of commencement of maintenance dialysis and mortality in young and older adults in Singapore*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 176.
22. Chaudhuri, D., et al., *Early Renal Replacement Therapy Versus Standard Care in the ICU*. J Intensive Care Med, 2017: p. 885066617698635.
23. Rosansky, S.J., et al., *Dialysis initiation: what's the rush?* Semin Dial, 2013. **26**(6): p. 650-7.
24. Tattersall, J., et al., *When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(7): p. 2082-6.
25. Meyer, T.W. and T.H. Hostetter *Uremia*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(13): p. 1316-1325.
26. System, U.S.R.D., *2016 USRDS Annual Data Report. Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities*. 2016, National Institutes of Health: Bethesda.
27. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis*. Circulation, 2009. **119**(5): p. 671-9.
28. Assimon, M.M. and J.E. Flythe, *Rapid ultrafiltration rates and outcomes among hemodialysis patients: re-examining the evidence base*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. **24**(6): p. 525-30.
29. Onofriescu, M., et al., *Overhydration, Cardiac Function and Survival in Hemodialysis Patients*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135691.
30. Wizemann, V., et al., *The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(5): p. 1574-9.
31. Xue, H., et al., *Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(1): p. 123-30.
32. Soleymanian, T., et al., *Hemodialysis vascular access and clinical outcomes: an observational multicenter study*. J Vasc Access, 2017. **18**(1): p. 35-42.
33. Ori, Y., et al., *The contribution of an arteriovenous access for hemodialysis to left ventricular hypertrophy*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(4): p. 745-52.
34. London, G.M., et al., *Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors*. Kidney Int Suppl, 1993. **41**: p. S42-9.
35. Rippe, B., B.I. Rosengren, and D. Venturoli, *The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis*. Microcirculation, 2001. **8**(5): p. 303-20.
36. Molnar, M.Z., et al., *Survival of Elderly Adults Undergoing Incident Home Hemodialysis and Kidney Transplantation*. J Am Geriatr Soc, 2016. **64**(10): p. 2003-2010.

37. Tonelli, M., et al., *Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes*. Am J Transplant, 2011. **11**(10): p. 2093-109.
38. Lam, N.N., et al., *The Risk of Cardiovascular Disease Is Not Increasing Over Time Despite Aging and Higher Comorbidity Burden of Kidney Transplant Recipients*. Transplantation, 2017. **101**(3): p. 588-596.
39. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. Lancet, 2012. **379**(9811): p. 165-80.
40. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
41. System, U.S.R.D., *2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. 2016, National Institutes of Health: Bethesda.
42. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
43. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Hypertension, 2003. **42**(5): p. 1050-65.
44. Levey, S.F., et al., *Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(6): p. 997-1006.
45. Fleischmann, E., et al., *Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients*. Kidney Int, 1999. **55**(4): p. 1560-7.
46. Johnson, D.W., et al., *Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients?* Perit Dial Int, 2000. **20**(6): p. 715-21.
47. Fink, J.C., et al., *Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(4): p. 694-701.
48. Avram, M.M., et al., *Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(6): p. 910-7.
49. Port, F.K., et al., *Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(3): p. 507-17.
50. Iseki, K., et al., *Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients*. Kidney Int, 1997. **51**(4): p. 1212-7.
51. Fellstrom, B.C., et al., *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1395-407.
52. Wanner, C., et al., *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 238-48.
53. Moe, S., et al., *Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int, 2006. **69**(11): p. 1945-53.
54. Toussaint, N.D., et al., *Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(2): p. 586-93.

55. Asci, G., et al., *The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(3): p. 1010-5.
56. Denda, M., J. Finch, and E. Slatopolsky, *Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure*. Am J Kidney Dis, 1996. **28**(4): p. 596-602.
57. Phelps, K.R., *Tradeoff-in-the-Nephron: A Theory to Explain the Primacy of Phosphate in the Pathogenesis of Secondary Hyperparathyroidism*. Nutrients, 2017. **9**(5).
58. Clinkenbeard, E.L. and K.E. White, *Systemic Control of Bone Homeostasis by FGF23 Signaling*. Curr Mol Biol Rep, 2016. **2**(1): p. 62-71.
59. Shimada, T., et al., *Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(11): p. 6500-5.
60. Ben-Dov, I.Z., et al., *The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats*. J Clin Invest, 2007. **117**(12): p. 4003-8.
61. Shimada, T., et al., *Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism*. J Clin Invest, 2004. **113**(4): p. 561-8.
62. Raggi, P., et al., *Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(4): p. 695-701.
63. Block, G.A., et al., *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(4): p. 607-17.
64. Zebger-Gong, H., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3-induced aortic calcifications in experimental uremia: up-regulation of osteoblast markers, calcium-transporting proteins and osterix*. J Hypertens, 2011. **29**(2): p. 339-48.
65. Zheng, Z., et al., *Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies*. BMC Nephrol, 2013. **14**: p. 199.
66. Arnlov, J., et al., *Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community*. Kidney Int, 2013. **83**(1): p. 160-6.
67. Lee, S.A., et al., *Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients*. Osteoporos Int, 2016. **27**(9): p. 2717-2726.
68. Yamamoto, D., et al., *Predictors of abdominal aortic calcification progression in patients with chronic kidney disease without hemodialysis*. Atherosclerosis, 2016. **253**: p. 15-21.
69. Briet, M. and K.D. Burns, *Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications*. Clin Sci (Lond), 2012. **123**(7): p. 399-416.
70. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
71. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
72. Insull, W., Jr., *The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment*. Am J Med, 2009. **122**(1 Suppl): p. S3-S14.

73. Nichols, W.W., M.F. O'Rourke, and C. Vlachopoulos, *McDonald's Blood Flow in Arteries -Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. Sixth ed. 2011, London: Hodder Arnold.
74. van Varik, B.J., et al., *Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases*. Front Genet, 2012. **3**: p. 290.
75. Chirinos, J.A., et al., *Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study*. Diabetes Care, 2013. **36**(8): p. 2359-65.
76. Stacey, R.B., et al., *Modification of the effect of glycemic status on aortic distensibility by age in the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Hypertension, 2010. **55**(1): p. 26-32.
77. Avolio, A.P., et al., *Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China*. Circulation, 1985. **71**(2): p. 202-10.
78. Wolinsky, H., *Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes. Morphological and chemical studies*. Circ Res, 1972. **30**(3): p. 301-9.
79. Mourad, J.J., et al., *Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease*. Hypertension, 1997. **30**(6): p. 1425-30.
80. Mulvany, M.J. and C. Aalkjaer, *Structure and function of small arteries*. Physiol Rev, 1990. **70**(4): p. 921-61.
81. Wagenseil, J.E. and R.P. Mecham, *Vascular extracellular matrix and arterial mechanics*. Physiol Rev, 2009. **89**(3): p. 957-89.
82. Baumgartner-Parzer, S.M. and W.K. Waldhausl, *The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001. **109 Suppl 2**: p. S166-79.
83. Al-Soudi, A., M.H. Kaaij, and S.W. Tas, *Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(9): p. 951-962.
84. Vanhoutte, P.M., et al., *Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium*. Annu Rev Physiol, 1986. **48**: p. 307-20.
85. Mulvany, M.J., O.K. Hansen, and C. Aalkjaer, *Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers*. Circ Res, 1978. **43**(6): p. 854-64.
86. Peters, M.W., P.B. Canham, and H.M. Finlay, *Circumferential alignment of muscle cells in the tunica media of the human brain artery*. Blood Vessels, 1983. **20**(5): p. 221-33.
87. Spronck, B., et al., *A method for three-dimensional quantification of vascular smooth muscle orientation: application in viable murine carotid arteries*. Biomech Model Mechanobiol, 2016. **15**(2): p. 419-32.
88. Rachev, A. and K. Hayashi, *Theoretical study of the effects of vascular smooth muscle contraction on strain and stress distributions in arteries*. Ann Biomed Eng, 1999. **27**(4): p. 459-68.
89. Timmins, L.H., et al., *Structural inhomogeneity and fiber orientation in the inner arterial media*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010. **298**(5): p. H1537-45.

90. Farand, P., A. Garon, and G.E. Plante, *Structure of large arteries: orientation of elastin in rabbit aortic internal elastic lamina and in the elastic lamellae of aortic media*. Microvasc Res, 2007. **73**(2): p. 95-9.
91. Witter, K., Z. Tonar, and H. Schopper, *How many Layers has the Adventitia? - Structure of the Arterial Tunica Externa Revisited*. Anat Histol Embryol, 2017. **46**(2): p. 110-120.
92. Burton, A.C., *Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels*. Physiol Rev, 1954. **34**(4): p. 619-42.
93. Cabrera Fischer, E.I., et al., *Adventitia-dependent mechanical properties of brachiocephalic ovine arteries in in vivo and in vitro studies*. Acta Physiol (Oxf), 2006. **188**(2): p. 103-11.
94. Fischer, E.C., et al., *Effects of removing the adventitia on the mechanical properties of ovine femoral arteries in vivo and in vitro*. Circ J, 2010. **74**(5): p. 1014-22.
95. Cole, W.C. and D.G. Welsh, *Role of myosin light chain kinase and myosin light chain phosphatase in the resistance arterial myogenic response to intravascular pressure*. Arch Biochem Biophys, 2011. **510**(2): p. 160-73.
96. Lu, D. and G.S. Kassab, *Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology*. J R Soc Interface, 2011. **8**(63): p. 1379-85.
97. Glagov, S., et al., *Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress*. J Hypertens Suppl, 1992. **10**(6): p. S101-4.
98. Sokolis, D.P., *Passive mechanical properties and structure of the aorta: segmental analysis*. Acta Physiol (Oxf), 2007. **190**(4): p. 277-89.
99. Sokolis, D.P., H. Boudoulas, and P.E. Karayannacos, *Segmental differences of aortic function and composition: clinical implications*. Hellenic J Cardiol, 2008. **49**(3): p. 145-54.
100. Dinardo, C.L., et al., *Variation of mechanical properties and quantitative proteomics of VSMC along the arterial tree*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014. **306**(4): p. H505-16.
101. Tremblay, D., et al., *Regional dependency of the vascular smooth muscle cell contribution to the mechanical properties of the pig ascending aortic tissue*. J Biomech, 2010. **43**(12): p. 2448-51.
102. Sazonova, O.V., et al., *Extracellular matrix presentation modulates vascular smooth muscle cell mechanotransduction*. Matrix Biol, 2015. **41**: p. 36-43.
103. Westerhof, N., J.-W. Lankhaar, and B.E. Westerhof, *The arterial Windkessel*. Medical & Biological Engineering & Computing, 2009. **47**(2): p. 131-141.
104. Murgo, J.P., et al., *Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms*. Circulation, 1980. **62**(1): p. 105-16.
105. Westerhof, N., G. Elzinga, and P. Sipkema, *An artificial arterial system for pumping hearts*. J Appl Physiol, 1971. **31**(5): p. 776-81.
106. Armentano, R.L., et al., *Arterial wall mechanics in conscious dogs. Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior*. Circ Res, 1995. **76**(3): p. 468-78.
107. Boutouyrie, P., et al., *In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity. Influence of endothelial function*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(7): p. 1346-55.

108. Armentano, R.L., et al., *Carotid wall viscosity increase is related to intima-media thickening in hypertensive patients*. Hypertension, 1998. **31**(1 Pt 2): p. 534-9.
109. Armentano, R.L., et al., *Smart damping modulation of carotid wall energetics in human hypertension: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition*. Hypertension, 2006. **47**(3): p. 384-90.
110. Armentano, R.L., et al., *Smart smooth muscle spring-dampers. Smooth muscle smart filtering helps to more efficiently protect the arterial wall*. IEEE Eng Med Biol Mag, 2007. **26**(1): p. 62-70.
111. Westerhof, N. and A. Noordergraaf, *Arterial viscoelasticity: a generalized model. Effect on input impedance and wave travel in the systematic tree*. J Biomech, 1970. **3**(3): p. 357-79.
112. Han, H.C. and Y.C. Fung, *Longitudinal strain of canine and porcine aortas*. J Biomech, 1995. **28**(5): p. 637-41.
113. Bell, V., et al., *Longitudinal and circumferential strain of the proximal aorta*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(6): p. e001536.
114. Bell, V., et al., *Relations between aortic stiffness and left ventricular structure and function in older participants in the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik Study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(4): p. e003039.
115. Carew, T.E., R.N. Vaishnav, and D.J. Patel, *Compressibility of the arterial wall*. Circ Res, 1968. **23**(1): p. 61-8.
116. Schulze-Bauer, C.A., P. Regitnig, and G.A. Holzapfel, *Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(6): p. H2427-40.
117. Wolinsky, H. and S. Glagov, *Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media*. Circ Res, 1964. **14**: p. 400-13.
118. Armentano, R.L., et al., *Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs*. Am J Physiol, 1991. **260**(6 Pt 2): p. H1870-7.
119. Spronck, B., et al., *Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications*. J Hypertens, 2015. **33**(2): p. 330-8.
120. Hermeling, E., et al., *Noninvasive assessment of arterial stiffness should discriminate between systolic and diastolic pressure ranges*. Hypertension, 2010. **55**(1): p. 124-30.
121. Cattell, M.A., J.C. Anderson, and P.S. Hasleton, *Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta*. Clin Chim Acta, 1996. **245**(1): p. 73-84.
122. Avolio, A., D. Jones, and M. Tafazzoli-Shadpour, *Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media*. Hypertension, 1998. **32**(1): p. 170-5.
123. Dobrin, P.B., *Mechanical behavior of vascular smooth muscle in cylindrical segments of arteries in vitro*. Ann Biomed Eng, 1984. **12**(5): p. 497-510.
124. Dobrin, P.B. and A.A. Rovick, *Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries*. Am J Physiol, 1969. **217**(6): p. 1644-51.
125. Bank, A.J. and D.R. Kaiser, *Smooth muscle relaxation: effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity*. Hypertension, 1998. **32**(2): p. 356-9.

126. Brands, P.J., et al., *An integrated system for the non-invasive assessment of vessel wall and hemodynamic properties of large arteries by means of ultrasound*. Eur J Ultrasound, 1999. **9**(3): p. 257-66.
127. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
128. Bossuyt, J., et al., *Reference values for local arterial stiffness. Part B: femoral artery*. J Hypertens, 2015. **33**(10): p. 1997-2009.
129. Engelen, L., et al., *Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors*. Eur Heart J, 2013. **34**(30): p. 2368-80.
130. Hayashi, K., et al., *Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries*. J Biomech, 1980. **13**(2): p. 175-84.
131. Hayashi, K., et al., *Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications*. J Hypertens, 2015. **33**(9): p. 1742-57; discussion 1757.
132. Lacolley, P., et al., *Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease*. Physiol Rev, 2017. **97**(4): p. 1555-1617.
133. Sehgel, N.L., S.F. Vatner, and G.A. Meininger, *"Smooth Muscle Cell Stiffness Syndrome"-Revisiting the Structural Basis of Arterial Stiffness*. Front Physiol, 2015. **6**: p. 335.
134. van der Heijden-Spek, J.J., et al., *Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study*. Hypertension, 2000. **35**(2): p. 637-42.
135. Tanaka, H., et al., *Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(1): p. 82-7.
136. van den Munckhof, I., et al., *Impact of age and sex on carotid and peripheral arterial wall thickness in humans*. Acta Physiol (Oxf), 2012. **206**(4): p. 220-8.
137. Dinunno, F.A., et al., *Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. **278**(4): p. H1205-10.
138. Green, D.J., et al., *Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans*. Atherosclerosis, 2010. **210**(2): p. 525-30.
139. Hayashi, K., A. Makino, and D. Kakoi, *Remodeling of arterial wall: Response to changes in both blood flow and blood pressure*. J Mech Behav Biomed Mater, 2017. **77**: p. 475-484.
140. Mulvany, M.J., *Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications*. Med Biol Eng Comput, 2008. **46**(5): p. 461-7.
141. Mulvany, M.J., *Small artery remodeling and significance in the development of hypertension*. News Physiol Sci, 2002. **17**: p. 105-9.
142. Greene, A.S., et al., *Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension*. Am J Physiol, 1989. **256**(1 Pt 2): p. H126-31.
143. Briet, M., et al., *Arterial remodeling associates with CKD progression*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(5): p. 967-74.

144. Chung, A.W., et al., *Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease*. Circulation, 2009. **120**(9): p. 792-801.
145. Shroff, R.C., et al., *Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis*. Circulation, 2008. **118**(17): p. 1748-57.
146. Lonn, E., et al., *Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE)*. Circulation, 2001. **103**(7): p. 919-25.
147. Asp, A.M., et al., *Aspects of carotid structure and function in health and different stages of chronic kidney disease*. Clin Physiol Funct Imaging, 2017.
148. Shao, J.S., et al., *Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective*. Hypertension, 2010. **55**(3): p. 579-92.
149. Thompson, B. and D.A. Towler, *Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis*. Nat Rev Endocrinol, 2012. **8**(9): p. 529-43.
150. O'Rourke, M.F. and D.E. Gallagher, *Pulse wave analysis*. J Hypertens Suppl, 1996. **14**(5): p. S147-57.
151. Newman, D.L., N.J. Masters, and J.F. McNulty, *Pulse-wave reflection in elastic tubes*. Med Biol Eng, 1975. **13**(5): p. 720-6.
152. Collaboration, R.V.f.A.S., *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**(19): p. 2338-2350.
153. Mitchell, G.F., et al., *Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2010. **122**(14): p. 1379-86.
154. Avolio, A.P., et al., *Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community*. Circulation, 1983. **68**(1): p. 50-8.
155. Voges, I., et al., *Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 77.
156. Greenwald, S.E., *Ageing of the conduit arteries*. J Pathol, 2007. **211**(2): p. 157-72.
157. Matsui, Y., et al., *The influence of wave reflection on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is modified by age and gender*. Hypertens Res, 2008. **31**(4): p. 649-56.
158. Hashimoto, J., et al., *Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment*. J Hypertens, 2008. **26**(5): p. 1017-24.
159. Russo, C., et al., *Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function*. Hypertension, 2012. **60**(2): p. 362-8.
160. Nichols, W.W., et al., *Increased wave reflection and ejection duration in women with chest pain and nonobstructive coronary artery disease: ancillary study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation*. J Hypertens, 2013. **31**(7): p. 1447-54; discussion 1454-5.
161. Segers, P., et al., *Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women*. Hypertension, 2009. **54**(2): p. 414-20.

162. London, G.M. and B. Pannier, *Arterial functions: how to interpret the complex physiology*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(12): p. 3815-23.
163. Avolio, A.P., et al., *Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data*. Hypertension, 2009. **54**(2): p. 375-83.
164. Wilkinson, I.B., et al., *Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects*. Hypertension, 2001. **38**(6): p. 1461-6.
165. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
166. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
167. Sharman, J.E., et al., *Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: Baseline recruitment, rationale and design of a randomized controlled trial (The LOW CBP study)*. Contemp Clin Trials, 2017. **62**: p. 37-42.
168. Mitchell, G.F., *Central pressure should not be used in clinical practice*. Artery Res, 2015. **9**: p. 8-13.
169. Avolio, A.P., M. Butlin, and A. Walsh, *Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis--their role in enhancing cardiovascular assessment*. Physiol Meas, 2010. **31**(1): p. R1-47.
170. Chen, C.H., et al., *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function*. Circulation, 1997. **95**(7): p. 1827-36.
171. Benetos, A., et al., *Carotid artery tonometry: an accurate non-invasive method for central aortic pulse pressure evaluation*. J Hypertens Suppl, 1991. **9**(6): p. S144-5.
172. Sharman, J.E., et al., *Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise*. Hypertension, 2006. **47**(6): p. 1203-8.
173. Pauca, A.L., M.F. O'Rourke, and N.D. Kon, *Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 932-7.
174. Boutouyrie, P., G.M. London, and J.E. Sharman, *Estimating central blood pressure in the extreme vascular phenotype of advanced kidney disease*. Kidney Int, 2016. **90**(4): p. 736-9.
175. Carlsen, R.K., et al., *Estimated aortic blood pressure based on radial artery tonometry underestimates directly measured aortic blood pressure in patients with advancing chronic kidney disease staging and increasing arterial stiffness*. Kidney Int, 2016. **90**(4): p. 869-77.
176. Segers, P., et al., *Impact of radial artery pressure waveform calibration on estimated central pressure using a transfer function approach*. Hypertension, 2008. **52**(3): p. e24-5; author reply e26.
177. Tyberg, J.V., et al., *CrossTalk opposing view: Forward and backward pressure waves in the arterial system do not represent reality*. J Physiol, 2013. **591**(5): p. 1171-3; discussion 1175.
178. Swillens, A. and P. Segers, *Assessment of arterial pressure wave reflection: Methodological considerations*. Artery Res, 2008. **2**: p. 122-131.

179. Sharman, J.E., et al., *Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection*. Hypertension, 2009. **54**(5): p. 1099-105.
180. Wilenius, M., et al., *Central wave reflection is associated with peripheral arterial resistance in addition to arterial stiffness in subjects without antihypertensive medication*. BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**: p. 131.
181. London, G.M., et al., *Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans*. J Hypertens Suppl, 1992. **10**(6): p. S93-5.
182. Marchais, S.J., et al., *Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size*. Hypertension, 1993. **22**(6): p. 876-83.
183. Barraclough, J.Y., et al., *Sex differences in aortic augmentation index in adolescents*. J Hypertens, 2017.
184. Ayer, J.G., et al., *Central arterial pulse wave augmentation is greater in girls than boys, independent of height*. J Hypertens, 2010. **28**(2): p. 306-13.
185. Westerhof, B.E., et al., *Quantification of wave reflection in the human aorta from pressure alone: a proof of principle*. Hypertension, 2006. **48**(4): p. 595-601.
186. Westerhof, B.E. and N. Westerhof, *Magnitude and return time of the reflected wave: the effects of large artery stiffness and aortic geometry*. J Hypertens, 2012. **30**(5): p. 932-9.
187. Latham, R.D., et al., *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. Circulation, 1985. **72**(6): p. 1257-69.
188. Westerhof, N., et al., *Forward and backward waves in the arterial system*. Cardiovasc Res, 1972. **6**(6): p. 648-56.
189. Davies, J.E., et al., *Attenuation of wave reflection by wave entrapment creates a "horizon effect" in the human aorta*. Hypertension, 2012. **60**(3): p. 778-85.
190. O'Rourke, M.F. and T. Yaginuma, *Wave reflections and the arterial pulse*. Arch Intern Med, 1984. **144**(2): p. 366-71.
191. Parker, K.H., *An introduction to wave intensity analysis*. Med Biol Eng Comput, 2009. **47**(2): p. 175-88.
192. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.
193. Pagoulatou, S. and N. Stergiopoulos, *Evolution of aortic pressure during normal ageing: A model-based study*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0182173.
194. Mitchell, G.F., et al., *Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension*. Hypertension, 2008. **51**(1): p. 105-11.
195. Tyberg, J.V., et al., *Wave intensity analysis and the development of the reservoir-wave approach*. Med Biol Eng Comput, 2009. **47**(2): p. 221-32.
196. Schultz, M.G., et al., *Associations and clinical relevance of aortic-brachial artery stiffness mismatch, aortic reservoir function, and central pressure augmentation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015. **309**(7): p. H1225-33.
197. Wang, W.T., et al., *Excess Pressure Integral Predicts Long-Term All-Cause Mortality in Stable Heart Failure Patients*. Am J Hypertens, 2017. **30**(3): p. 271-278.

198. Peng, X., et al., *Arterial reservoir characteristics and central-to-peripheral blood pressure amplification in the human upper limb*. J Hypertens, 2017.
199. Narayan, O., et al., *7c.03: Reservoir Pressure Analysis Applied at Five Locations in the Human Aorta*. J Hypertens, 2015. **33 Suppl 1**: p. e96-7.
200. Parker, K.H., J. Alastruey, and G.B. Stan, *Arterial reservoir-excess pressure and ventricular work*. Med Biol Eng Comput, 2012. **50**(4): p. 419-24.
201. Hametner, B., et al., *Reservoir and excess pressures predict cardiovascular events in high-risk patients*. Int J Cardiol, 2014. **171**(1): p. 31-6.
202. Cheng, H.M., et al., *Prognostic significance of mechanical biomarkers derived from pulse wave analysis for predicting long-term cardiovascular mortality in two population-based cohorts*. Int J Cardiol, 2016. **215**: p. 388-95.
203. Davies, J.E., et al., *Excess pressure integral predicts cardiovascular events independent of other risk factors in the conduit artery functional evaluation substudy of Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*. Hypertension, 2014. **64**(1): p. 60-8.
204. Narayan, O., et al., *Central aortic reservoir-wave analysis improves prediction of cardiovascular events in elderly hypertensives*. Hypertension, 2015. **65**(3): p. 629-35.
205. Safar, M.E., B.I. Levy, and H. Struijker-Boudier, *Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases*. Circulation, 2003. **107**(22): p. 2864-9.
206. Willum-Hansen, T., et al., *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 664-70.
207. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 657-63.
208. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(13): p. 1318-27.
209. Cruickshank, K., et al., *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* Circulation, 2002. **106**(16): p. 2085-90.
210. Wijkman, M., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated in primary care*. J Diabetes Complications, 2016. **30**(7): p. 1223-8.
211. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3384-90.
212. Sehestedt, T., et al., *Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE*. Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 883-91.
213. Boutouyrie, P., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study*. Hypertension, 2002. **39**(1): p. 10-5.
214. Mitchell, G.F., et al., *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2010. **121**(4): p. 505-11.

215. Ben-Shlomo, Y., et al., *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(7): p. 636-46.
216. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC 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, 2013. **31**(7): p. 1281-357.
217. Pereira, T., C. Correia, and J. Cardoso, *Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement*. J Med Biol Eng, 2015. **35**(5): p. 555-565.
218. Wilkinson, I., et al., *ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity*. Artery Research, 2010. **4**: p. 34-40.
219. Pereira, T. and J. Maldonado, *Comparative study of two generations of the Complior device for aortic pulse wave velocity measurements*. Blood Press Monit, 2010. **15**(6): p. 316-21.
220. Van Bortel, L.M., et al., *Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity*. J Hypertens, 2012. **30**(3): p. 445-8.
221. Huybrechts, S.A., et al., *Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements*. J Hypertens, 2011. **29**(8): p. 1577-82.
222. Weber, T., et al., *Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement*. J Hypertens, 2009. **27**(8): p. 1624-30.
223. Townsend, R.R., et al., *Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Hypertension, 2015. **66**(3): p. 698-722.
224. Boutouyrie, P., et al., *Assessment of pulse wave velocity*. Artery Research, 2009. **3**(1): p. 3-8.
225. Millasseau, S.C., et al., *Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate*. Hypertension, 2005. **45**(2): p. 222-6.
226. Tan, I., et al., *Effect of Heart Rate on Arterial Stiffness as Assessed by Pulse Wave Velocity*. Curr Hypertens Rev, 2017.
227. Mancia, 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**(6): p. 1105-87.
228. Pannier, B., et al., *Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients*. Hypertension, 2005. **45**(4): p. 592-6.
229. Tillin, T., et al., *Measurement of pulse wave velocity: site matters*. J Hypertens, 2007. **25**(2): p. 383-9.
230. Sugawara, J. and H. Tanaka, *Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Myths, Misconceptions, and Realities*. Pulse (Basel), 2015. **3**(2): p. 106-13.

231. Sugawara, J., K. Hayashi, and H. Tanaka, *Arterial path length estimation on brachial-ankle pulse wave velocity: validity of height-based formulas*. J Hypertens, 2014. **32**(4): p. 881-9.
232. Sugawara, J., et al., *Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness?* J Hum Hypertens, 2005. **19**(5): p. 401-6.
233. Ohkuma, T., et al., *Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis*. Hypertension, 2017. **69**(6): p. 1045-1052.
234. Shirai, K., et al., *A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI)*. J Atheroscler Thromb, 2006. **13**(2): p. 101-7.
235. Shirai, K., et al., *Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives*. J Atheroscler Thromb, 2011. **18**(11): p. 924-38.
236. Spronck, B., et al., *Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected*. J Hypertens, 2017. **35**(1): p. 98-104.
237. Miyoshi, T. and H. Ito, *Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index*. Pulse (Basel), 2016. **4**(1): p. 11-23.
238. Spronck, B., et al., *A constitutive modeling interpretation of the relationship among carotid artery stiffness, blood pressure, and age in hypertensive subjects*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015. **308**(6): p. H568-82.
239. Steppan, J., et al., *Seeking a blood pressure-independent measure of vascular properties*. Hypertens Res, 2016. **39**(1): p. 27-38.
240. Ibata, J., et al., *Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure*. Diabetes Res Clin Pract, 2008. **80**(2): p. 265-70.
241. Mohiaddin, R.H., et al., *Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease*. Br Heart J, 1989. **62**(2): p. 90-6.
242. van Gorp, A.W., et al., *Aortic wall properties in normotensive and hypertensive rats of various ages in vivo*. Hypertension, 1995. **26**(2): p. 363-8.
243. Saeki, A., F. Recchia, and D.A. Kass, *systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature. Influence on myocardial perfusion-demand balance*. Circ Res, 1995. **76**(1): p. 132-41.
244. Mitchell, G.F., *Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(5): p. 1652-60.
245. Mitchell, G.F., et al., *Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2005. **112**(24): p. 3722-8.
246. Briet, M., et al., *Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD*. Kidney Int, 2012. **82**(4): p. 388-400.
247. Hashimoto, J. and S. Ito, *Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension*. Hypertension, 2011. **58**(5): p. 839-46.

248. Woodard, T., et al., *Mediation analysis of aortic stiffness and renal microvascular function*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(5): p. 1181-7.
249. Tarumi, T., et al., *Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter*. Am J Hypertens, 2011. **24**(10): p. 1108-13.
250. Mitchell, G.F., et al., *Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study*. Brain, 2011. **134**(Pt 11): p. 3398-407.
251. Benetos, A., et al., *Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries*. Arterioscler Thromb, 1993. **13**(1): p. 90-7.
252. McEniery, C.M., et al., *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**(9): p. 1753-60.
253. Pannier, B., et al., *Arterial structure and function in end-stage renal disease*. Artery Research, 2007. **1**: p. 79-88.
254. Zanolli, L., et al., *Pulse wave velocity differs between ulcerative colitis and chronic kidney disease*. Eur J Intern Med, 2017.
255. Utescu, M.S., et al., *Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a prospective longitudinal study*. Hypertension, 2013. **62**(1): p. 154-60.
256. Meani, P., et al., *Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity progression in hypertensive patients over a 3.7 years follow-up*. Blood Press, 2017: p. 1-9.
257. Lin, L.Y., et al., *Determinants of arterial stiffness progression in a Han-Chinese population in Taiwan: a 4-year longitudinal follow-up*. BMC Cardiovasc Disord, 2015. **15**: p. 100.
258. Safar, M.E., et al., *Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(1): p. 72-5.
259. Benetos, A., 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**(10): p. 1202-7.
260. Cameron, J.D., et al., *The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects*. Diabetes Care, 2003. **26**(7): p. 2133-8.
261. Blacher, J., et al., *Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18**(4): p. 535-41.
262. McEniery, C.M., I.B. Wilkinson, and A.P. Avolio, *Age, hypertension and arterial function*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007. **34**(7): p. 665-71.
263. Zhang, Y., et al., *Characteristics of pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: a mismatch beyond age*. J Hypertens, 2013. **31**(3): p. 554-9; discussion 559.
264. Saiz, L.C., et al., *Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **10**: p. CD010315.
265. Group, S.R., et al., *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2103-16.
266. Williams, B., *Evaluating interventions to reduce central aortic pressure, arterial stiffness and morbidity--mortality*. J Hypertens, 2012. **30 Suppl**: p. S13-8.

267. Niiranen, T.J., et al., *Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham Heart Study*. Hypertension, 2017. **69**(6): p. 1022-1028.
268. Fortier, C. and M. Agharazii, *Arterial Stiffness Gradient*. Pulse (Basel), 2016. **3**(3-4): p. 159-66.
269. Picone, D.S., et al., *Aortic-to-brachial stiffness gradient and kidney function in type 2 diabetes*. J Hypertens, 2016. **34**(6): p. 1132-9.
270. Lee, Y.B., et al., *Aorta-to-arm pulse wave transit time ratio: Better prediction of coronary artery disease and stroke than pulse wave velocity*. Int J Cardiol, 2016. **204**: p. 1-3.
271. Bia, D., et al., *Aortic-Radial Pulse Wave Velocity Ratio in End-stage Renal Disease Patients: Association with Age, Body Tissue Hydration Status, Renal Failure Etiology and Five Years of Hemodialysis*. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2017. **24**(1): p. 37-48.
272. Segers, P., et al., *Limitations and pitfalls of non-invasive measurement of arterial pressure wave reflections and pulse wave velocity*. Artery Res, 2009. **3**: p. 79-88.
273. Hickson, S.S., et al., *Influence of the central-to-peripheral arterial stiffness gradient on the timing and amplitude of wave reflections*. Hypertens Res, 2016. **39**(10): p. 723-729.
274. Narayan, O., et al., *Reservoir pressure analysis of aortic blood pressure: an in-vivo study at five locations in humans*. J Hypertens, 2017. **35**(10): p. 2025-2033.
275. Stergiopulos, N., P. Segers, and N. Westerhof, *Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance in vivo*. Am J Physiol, 1999. **276**(2 Pt 2): p. H424-8.
276. Reymond, P., N. Westerhof, and N. Stergiopulos, *Systolic hypertension mechanisms: effect of global and local proximal aorta stiffening on pulse pressure*. Ann Biomed Eng, 2012. **40**(3): p. 742-9.
277. Mohiuddin, M.W., et al., *Increasing pulse wave velocity in a realistic cardiovascular model does not increase pulse pressure with age*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **303**(1): p. H116-25.
278. Pierce, G.L., et al., *Arterial stiffness and pulse-pressure amplification in overweight/obese African-American adolescents: relation with higher systolic and pulse pressure*. Am J Hypertens, 2013. **26**(1): p. 20-6.
279. Zocalo, Y., et al., *Comparative Analysis of Arterial Parameters Variations Associated with Inter-Individual Variations in Peripheral and Aortic Blood Pressure: Cross-Sectional Study in Healthy Subjects Aged 2-84 years*. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2017.
280. Utescu, M.S., et al., *The impact of arteriovenous fistulas on aortic stiffness in patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(11): p. 3441-6.
281. Reddy, Y.N.V., et al., *Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(24): p. 1913-1923.
282. Savage, M.T., et al., *The impact of arteriovenous fistula formation on central hemodynamic pressures in chronic renal failure patients: a prospective study*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(4): p. 753-9.
283. Green, D.J., et al., *Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli*. Physiol Rev, 2017. **97**(2): p. 495-528.
284. Verbeke, F.H., et al., *Local shear stress and brachial artery functions in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(2): p. 621-8.

285. Mitchell, G.F., et al., *Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure*. Hypertension, 2001. **38**(6): p. 1433-9.
286. Bank, A.J., et al., *In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation*. Circulation, 1999. **100**(1): p. 41-7.
287. Shimizu, K., et al., *Effect of nitroglycerin administration on cardio-ankle vascular index*. Vasc Health Risk Manag, 2016. **12**: p. 313-9.
288. Yamamoto, T., et al., *The Effect of Nitroglycerin on Arterial Stiffness of the Aorta and the Femoral-Tibial Arteries*. J Atheroscler Thromb, 2017.
289. Kohara, K., et al., *Muscle mass decline, arterial stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment: Japan Shimanami Health Promoting Program study*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017. **8**(4): p. 557-566.
290. Ochi, M., et al., *Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men*. Atherosclerosis, 2010. **212**(1): p. 327-32.
291. Covic, A. and D. Siriopol, *Pulse wave velocity ratio: the new "gold standard" for measuring arterial stiffness*. Hypertension, 2015. **65**(2): p. 289-90.

Annexe 1

Recommendations for minimising confounding of arterial stiffness measurements

Environmental Factors

- Quiet room
- Stable temperature (ideally temperature-controlled)

Participant Factors

- Refrain from alcohol and vasoactive medication (ideally for 12 hours)
- Refrain from vigorous exercise (ideally for 12 hours)
- Refrain from large meals, caffeine-containing food and beverages, and smoking (at least 2 hours but ideally 4 hours)
- All women who still have menstrual periods should be studied at a similar phase in the menstrual cycle
- Allow participant to rest in measurement position i.e. supine (at least 10 minutes but ideally 15 minutes)

Measurement Factors

- Allow an adequate period of training for observers (ideally high quality recordings obtained in a minimum of 20 individuals prior to undertaking study measurements)
- Measure distances using calipers and state method of distance calculation used
- Measurements should cover at least one respiratory cycle
- Do not allow participant to speak or sleep during the measurement
- Always take duplicate or triplicate readings
- If repeated/follow-up measurements are required, take at the same time of day (ideally with the same observer)

Townsend, R.R., et al., *Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Hypertension, 2015. **66**(3): p. 698-722.

Annexe 2



Pulse 2015;3:159–166

DOI: 10.1159/000438852

Published online: September 2, 2015

© 2015 S. Karger AG, Basel
2235–8676/15/0034–0159\$39.50/0
www.karger.com/pls

INVITED MINI REVIEW

Title: Arterial Stiffness Gradient

Authors: Catherine FORTIER MSc^{1,2} and Mohsen AGHARAZII MD^{1,2}

¹CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

²Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

Key Words: Arterial stiffness gradient • End-organ damage • Medium-sized muscular artery • Mortality

Abstract

Background: Aortic stiffness is a strong predictor of cardiovascular mortality in various clinical conditions. The aim of this review is to focus on the arterial stiffness gradient, to discuss the integrated role of medium-sized muscular conduit arteries in the regulation of pulsatile pressure and organ perfusion and to provide a rationale for integrating their mechanical properties into risk prediction.

Summary: The physiological arterial stiffness gradient results from a higher degree of vascular stiffness as the distance from the heart increases, creating multiple reflective sites and attenuating the pulsatile nature of the forward pressure wave along the arterial tree down to the microcirculation. The stiffness gradient hypothesis simultaneously explains its physiological beneficial effects from both cardiac and peripheral microcirculatory points of view. The loss or reversal of stiffness gradient leads to the transmission of a highly pulsatile pressure wave into the microcirculation. This suggests that a higher degree of stiffness of medium-sized conduit arteries may play a role in protecting the microcirculation from a highly pulsatile forward pressure wave. Using the ratio of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) to carotid-radial PWV, referred to as PWV ratio, a recent study in a dialysis cohort has shown that PWV ratio is a better predictor of mortality than the classical carotid-femoral PWV.

Key Messages: Theoretically, the use of PWV ratio seems more logical for risk determination than aortic stiffness as it provides a better estimation of the loss of stiffness

gradient, which is the unifying hypothesis that explains the impact of aortic stiffness both on myocardium and on peripheral organs.

Introduction

Aortic stiffness, measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), is now a well-established predictor of cardiovascular events and mortality in the general population and in pathological conditions such as hypertension, diabetes and chronic kidney disease (CKD)[1-4]. In contrast, the lack of a clear relationship between stiffness of peripheral medium-sized conduit arteries on mortality and cardiovascular outcomes may have overshadowed their physiological importance in the regulation of pulsatile blood pressure for the microcirculation[5, 6]. The purpose of this review is to underline the importance of medium-sized muscular conduit vessels, to discuss their integrated role in the regulation of pulsatile pressure and organ perfusion and to provide a rationale for integrating their mechanical properties into risk prediction.

Aortic Elasticity and Myocardium

In physiological condition, the compliant aorta dampens the pulsatile oscillation of blood pressure and flow during left ventricular cyclic contraction. The elastic aortic recoil during the diastolic phase is essential to maintain a continuous peripheral perfusion. Aortic elasticity is also beneficial for coronary artery perfusion during diastole since the forward pressure waves travel at a reduced speed and return to the proximal aorta in end-systole and diastole[7]. During aging or in pathological conditions, the aorta becomes stiffer and resists accepting the incoming blood flow following left ventricular contraction. As the aorta stiffens, pressure waves travel faster (higher PWV), and reflected waves return earlier to the ascending aorta, increasing the central augmentation index and pulse pressure, which lead to greater cardiac workload. Moreover, since the bulk of reflected waves occur during systole, its impact on maintaining a diastolic blood pressure diminishes, resulting in enhanced diastolic decay. Hence, the impact of aortic stiffness on the myocardium can be explained by an increase in cardiac workload combined with a decrease in myocardial perfusion. This traditional view was forwarded to explain the association between aortic stiffness, hypertension, left ventricular hypertrophy and heart failure. However, our better understanding of the arterial system has evolved into the concept of arterial stiffness gradient so as to explain the impact of aortic stiffness on heart and peripheral organs such as the brain and the kidneys.

Stiffness Gradient Hypothesis: From Heart to Peripheral Microcirculation

The distinct function, diameter and structure of arterial segments of the macrocirculation are the foundation of the heterogeneity of the arterial tree. The loss of elastin content and

the decrease in vessel diameter as the distance from the heart increases result in a constant increase in stiffness from the aorta to the periphery, which is referred to as stiffness gradient. Therefore, as the forward wave travels along the arterial tree, a part of the energy is returned upstream by reflection sites that are created by the changes in arterial structure, diameter and stiffness[8]. These reflection sites combined with elastic aorta are therefore beneficial for coronary perfusion pressure without further increase of myocardial workload as explained in the previous section. Figure 1a, reproduced from Briet et al.[9], elegantly demonstrates the physiological stiffness gradient. The forward pressure wave is gradually attenuated throughout its passage along the arterial tree down to the microcirculation, where the pulsatility is minimal. The stiffness gradient hypothesis simultaneously explains its beneficial effects from both a cardiac and a peripheral microcirculatory point of view.

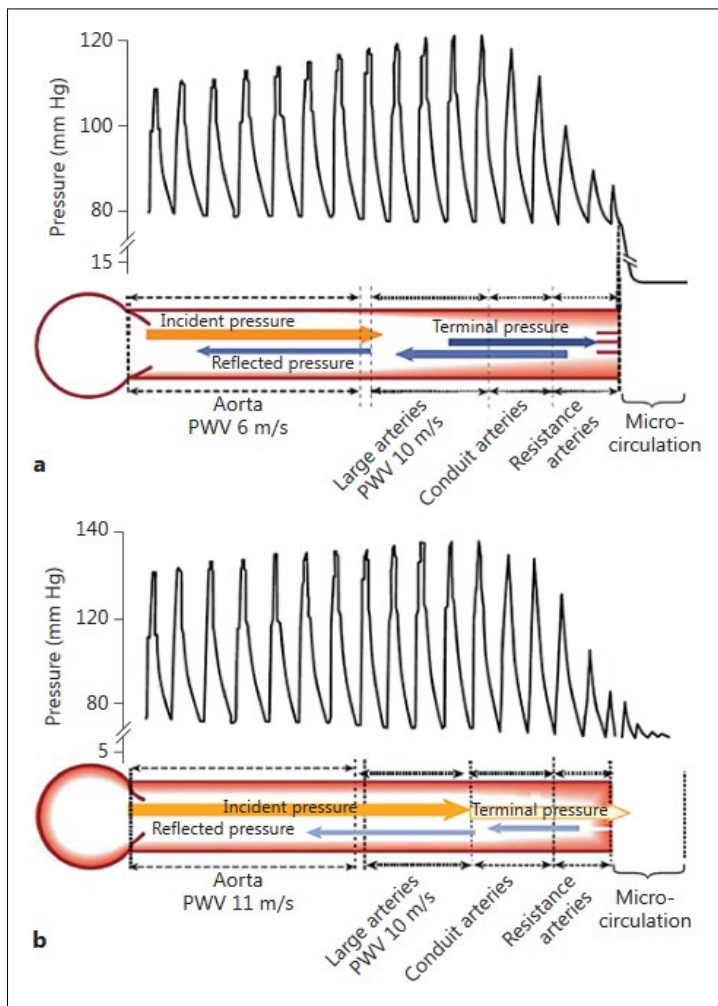


Fig. 1. Hemodynamic impact of arterial stiffness gradient.

a In normal condition, aortic stiffness is lower than that of medium-sized conduit arteries, creating wave reflections and therefore attenuating pulse pressure transmission to the circulation. **b** When aortic stiffness increases with minimal changes of stiffness in medium-sized conduit arteries, the forward pressure wave is less attenuated (i.e. there is less reflection), therefore the forward pulse wave is transmitted to the microcirculation stimulating myogenic response and enhanced wave reflection from the microcirculation. This condition could potentially lead to hypoperfusion and organ dysfunction. Reprinted from Briet et al.[9] with permission.

Loss or Reversal of Stiffness Gradient

Cross-sectional studies have shown that the slope of the relationship between aortic stiffness and age was clearly more pronounced as compared to the slope of the relationship between the stiffness of peripheral muscular arteries and age[10-12]. Furthermore, not only is brachial stiffness associated with a smaller increase with passing years, but it can even slightly decrease after the fifth decade[13, 14]. This differential vascular stiffness response to aging or pathological conditions will inevitably lead to a reduction, equalization and eventually a reversal of the stiffness gradient. Attenuation or reversal of the stiffness gradient has a significant influence on central pulse wave profile through a distal shift in major reflection sites, resulting in a dissociation between aortic stiffness and augmentation index[15, 16].

The loss of stiffness gradient has also been proposed to be the pathophysiological basis of cardiovascular events and target organ damage that is associated with aortic stiffness (fig. 1b). Indeed, the loss of stiffness gradient is responsible for the transmission of excessive forward pressure into the microcirculation, potentially leading to increased vascular myogenic response, endothelial dysfunction, reduced organ perfusion and ultimately organ dysfunction[17]. Obligate high-flow organs such as the kidneys and the brain may be more susceptible to the adverse effects of the loss of stiffness gradient. Indeed, increased pulse pressure, aortic stiffness and pulsatile forward pressure wave have been shown to be associated with increased renal blood flow pulsatility, thus explaining the association between pulse pressure, microalbuminuria and kidney injury[18]. Tarumi et al.[19] showed a negative relationship between aortic stiffness and perfusion of various regions of the brain, which remained statistically significant even after adjustments for age, sex, race, heart rate, blood pressure and cardiovascular medication. In addition, Mitchell et al.[20] reported that aortic stiffness and reduced wave reflection at the carotid-aorta interface were associated with excessive flow pulsatility, which can damage the cerebral microcirculation and results in reduced brain volume with clinical consequences such as increased risk of silent subcortical infarcts and lower scores in various cognitive domains. Finally, Hashimoto and Ito[21] showed that ratio of cf-PWV/carotid-radial PWV (cr-PWV) remained a significant determinant of reverse/forward flow ratio in descending aorta, even after adjustment for potential confounders. Taken together, these studies support the concept that the loss or reversal of arterial stiffness gradient along the arterial tree leads to alterations of blood flow regulation and end-organ damage by the transmission of a higher pulsatile pressure into the microcirculation.

Arterial Stiffness and Stiffness Gradient in CKD

The mechanisms of aortic stiffness in CKD are complex and still poorly understood. The progression of stiffness may be related to a combination of factors such as premature mechanical fatigue of the elastin lamella due to hypertension, vascular calcification

associated with CKD-related mineral disorder, modification of extracellular matrix by advanced glycation end-products (uremic toxins) and endothelial dysfunction[22-24]. In CKD patients in need of hemodialysis, London's group[5] was the first to demonstrate the clinical impact of aortic stiffness on cardiovascular and total mortality. In their population, they showed no clear relationship between brachial and femoral stiffness and mortality.

To determine the rate of progression of aortic stiffness in a longitudinal study, our research team performed repeated measures of aortic stiffness in 109 hemodialysis patients after a mean follow-up of 1.2 years[25]. In this cohort, we showed that cf-PWV increased by an average of 0.84m/s/year after adjusting for changes in mean blood pressure. However, despite the enhanced progression of aortic stiffness, we observed a mean blood pressure adjusted reduction in cr-PWV by 0.66m/s/year. Moreover, a higher baseline aortic stiffness was associated with a greater decline in brachial stiffness. Our work along with that of others[13, 15] led us to propose that muscular conduit vessels may adapt to the increased central aortic stiffness by becoming more compliant, in order to accept the incoming blood volume. Although the brachial artery does not per se contribute significantly to the total arterial compliance, because of the large number of the medium-size muscular conduit arteries, it is conceivable that these arteries may contribute significantly to the total arterial compliance especially in the presence of highly stiff aorta. From the myocardial perspective, a decline in brachial stiffness could be beneficial as it further reduces wave reflections and therefore limits the early arrival of reflecting waves during systole by increasing their transit time. On the other hand, regression of brachial stiffness in conjunction with progression of aortic stiffness may not be desirable as it leads to reversal of the stiffness gradient and a higher forward pressure wave transmission into the microcirculation.

We therefore proposed to study the impact of arterial stiffness gradient by exploring the ratio of cf-PWV/cr-PWV (PWV ratio) on mortality in a cohort of 310 prevalent CKD patients in need of dialysis[26]. After a median follow-up of 29 months, 146 (47%) deaths occurred. In a Cox proportional hazard model, the risk associated with 1 standardized deviation increase in cf-PWV and cr-PWV were 1.29 [95% confidence interval (CI): 1.11 – 1.50, $P=0.001$] and 0.80 (95% CI 0.67 – 0.95, $P=0.009$) suggesting an association between higher cf-PWV and lower cr-PWV with increased risk of mortality. Interestingly, PWV ratio showed the strongest impact on mortality [hazard ratio (HR)= 1.43, 95% CI 1.24 – 1.64, $P<0.001$]. Moreover, only the PWV ratio remained a significant hemodynamic risk factor after adjustments for confounding factors such as age, dialysis vintage, gender, cardiovascular disease, diabetes, smoking status and weight (HR 1.23; 95% CI: 1.02 – 1.49). Figure 2 shows the divergent relationships of cf-PWV and cr-PWV with age in our CKD cohort, which is responsible for an increase in PWV ratio.

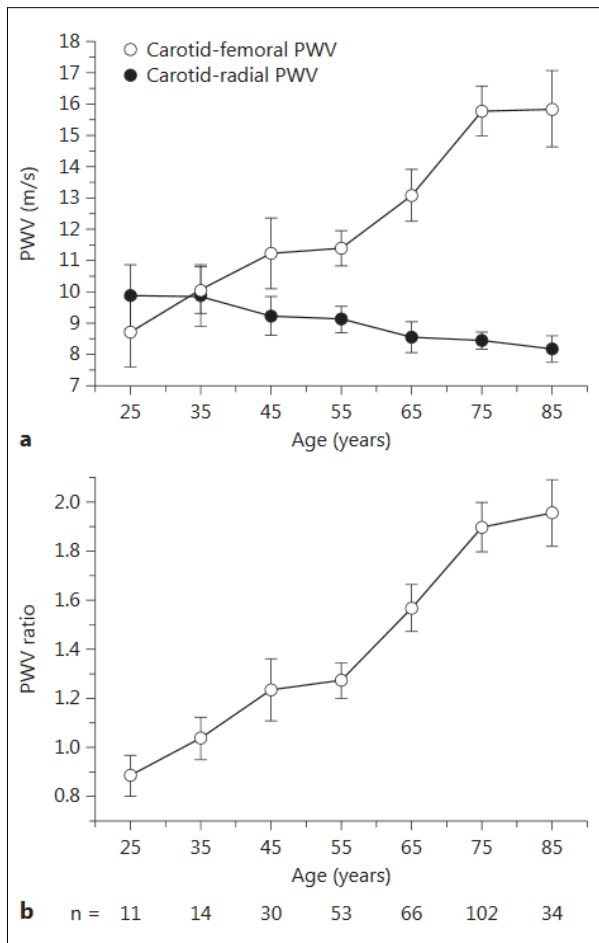


Fig. 2. cf- and cr-PWVs in a dialysis population. **a** The figure shows increasing cf-PWV (○) and a decreasing cr- PWV (●) with increasing age.

b Early premature loss of stiffness gradient as evaluated by cf-PWV/cr-PWV (PWV ratio). The results are obtained using data from 310 patients from a prevalent dialysis cohort as reported by Fortier et al.[26], using direct measurements of the distance between two arterial sites. Dots are mean, and bars represent the 95% CI.

Lessons, Perspectives and Future Directions

Theoretically, the use of PWV ratio is a more logical choice for risk determination than aortic stiffness as it provides a better estimation of the loss of stiffness gradient, which is a unifying hypothesis that explains the impact of aortic stiffness on both myocardium and peripheral organs. At first sight, PWV ratio might not provide an added value above and beyond that of cf-PWV in the low-risk young-to-middle-age population, since the available evidence shows that brachial stiffness remains relatively stable until the fifth decade. Nevertheless, there are still important variations in brachial stiffness within this cohort, and integration of brachial stiffness into risk prediction may provide valuable information on an individual level.

The use of PWV ratio as a parameter for risk prediction is still at its preliminary stages of development. Further studies are required to assess its capacity to predict cardiovascular events and mortality in dialysis population as well as in lower-risk populations. One of the limitations of the PWV ratio in our cohort remains the exploration of brachial stiffness as a

representative medium-sized muscular conduit vessel. Naturally, additional studies are required to examine the integration of other medium-sized muscular conduit arteries into risk prediction.

Unfortunately, our study was not designed to address the mechanisms of brachial stiffness regression. To our knowledge, there exists no data on the longitudinal changes in the structure of brachial artery, and this will remain an interesting field to explore for years to come. According to the Moens–Korteweg equation ($PWV^2 = E_{inc} \times h / 2rp$), a decrease in brachial stiffness will be expected by a reduction in incremental elastic modulus (E_{inc}) or a lower wall-to-lumen ratio ($h/2r$). Data from the literature from the prevalent dialysis population show a higher E_{inc} with a constant wall-to-lumen ratio[27]. However, these studies were conducted in a relatively younger population in which the brachial stiffness was not associated with mortality or cardiovascular events[5]. Therefore, a hypotrophic remodeling is required to explain changes in PWV without affecting E_{inc} . This is in keeping with the study of Briet et al.[28], which showed a regression of carotid intima media thickness by $22\mu\text{m}/\text{y}$ in a repeated-measure study in a non-dialysis CKD cohort. This hypothetical reasoning is further contaminated by the probable violation of the assumptions of isotropic material which ignores the heterogeneous nature of the vascular wall with longitudinal changes in extracellular matrix or functional alterations due to changes in the vascular smooth muscle tone and phenotype. Indeed, vascular smooth muscle cells have been shown to be heterogeneous in terms of mechanical properties and expression/organization of cytoskeleton proteins along the arterial tree. Their mechanical phenotype correlates with the composition of extracellular matrix and can be modulated by cyclic stretching imposed on the cells[29]. Hence, the mechanism behind brachial stiffness regression is not only important from an academic point of view but also from a therapeutic point of view. One can also speculate on the acute and chronic impact of various classes of anti-hypertensive medication on changes in brachial artery stiffness and PWV ratio.

Finally, in order to overcome the technical difficulties related to measurement of aortic stiffness, especially in large multicenter studies, there has been a general move towards the development of user friendly devices that evaluate general arterial stiffness, but which also include information about brachial and femoral arteries. The discovery of a regression in brachial stiffness, which may not be beneficial in the presence of increased aortic stiffness, brings into light not only the heterogeneity of the arterial tree in physiological conditions, but also the heterogeneity of response in pathological conditions.

Conclusion

In this review, we underlined the importance of the stiffness gradient hypothesis and its beneficial physiological impact on both myocardium and peripheral organ perfusion. This

hypothesis constitutes the foundation for using PWV ratio in risk assessment. Thus far, PWV ratio has been associated with overall mortality in dialysis population by using the ratio of cf-PWV /cr-PWV. Nevertheless, the validation of PWV ratio for cardiovascular events and mortality, both in CKD and lower-risk groups of patients, needs further studies.

Acknowledgements

C. Fortier holds a scholarship from *Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQ-S)*. M. Agharazii holds a scholarship from *FRQ-S* and a research chair in nephrology from the Université Laval.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson S G, Benjamin E J, Boutouyrie P, Cameron J, Chen C H, Cruickshank J K, Hwang S J, Lakatta E G, Laurent S, Maldonado J, Mitchell G F, Najjar S S, Newman A B, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan R S, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang K L, Webb D J, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery C M, Cockcroft J R, and Wilkinson I B, *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(7): p. 636-46
2. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, and Benetos A, *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
3. Blacher J, Guerin A P, Pannier B, Marchais S J, Safar M E, and London G M, *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
4. Cruickshank K, Riste L, Anderson S G, Wright J S, Dunn G, and Gosling R G, *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* Circulation, 2002. **106**(16): p. 2085-90.
5. Pannier B, Guerin A P, Marchais S J, Safar M E, and London G M, *Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients*. Hypertension, 2005. **45**(4): p. 592-6.
6. van Sloten T T, Schram M T, van den Hurk K, Dekker J M, Nijpels G, Henry R M, and Stehouwer C D, *Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(17): p. 1739-47.

7. O'Rourke M F and Kelly R P, *Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function*. J Hypertens, 1993. **11**(4): p. 327-37.
8. Avolio A P, Van Bortel L M, Boutouyrie P, Cockcroft J R, McEniery C M, Protogerou A D, Roman M J, Safar M E, Segers P, and Smulyan H, *Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data*. Hypertension, 2009. **54**(2): p. 375-83.
9. Briet M, Pierre B, Laurent S, and London G M, *Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD*. Kidney Int, 2012. **82**(4): p. 388-400.
10. Avolio A P, Chen S G, Wang R P, Zhang C L, Li M F, and O'Rourke M F, *Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community*. Circulation, 1983. **68**(1): p. 50-8.
11. McEniery C M, Yasmin, Hall I R, Qasem A, Wilkinson I B, Cockcroft J R, and Investigators A, *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**(9): p. 1753-60.
12. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Inaba M, Okuno Y, Miki T, Koyama H, Emoto M, and Nishizawa Y, *Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes*. Diabetes, 2003. **52**(2): p. 448-52.
13. van der Heijden-Spek J J, Staessen J A, Fagard R H, Hoeks A P, Boudier H A, and van Bortel L M, *Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study*. Hypertension, 2000. **35**(2): p. 637-42.
14. Cameron J D, Bulpitt C J, Pinto E S, and Rajkumar C, *The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects*. Diabetes Care, 2003. **26**(7): p. 2133-8.
15. Mitchell G F, Parise H, Benjamin E J, Larson M G, Keyes M J, Vita J A, Vasan R S, and Levy D, *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.
16. Vyas M, Izzo J L, Jr., Lacourciere Y, Arnold J M, Dunlap M E, Amato J L, Pfeffer M A, and Mitchell G F, *Augmentation index and central aortic stiffness in middle-aged to elderly individuals*. Am J Hypertens, 2007. **20**(6): p. 642-7.
17. Mitchell G F, *Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(5): p. 1652-60.
18. Hashimoto J and Ito S, *Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension*. Hypertension, 2011. **58**(5): p. 839-46.
19. Tarumi T, Shah F, Tanaka H, and Haley A P, *Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter*. Am J Hypertens, 2011. **24**(10): p. 1108-13.

20. Mitchell G F, van Buchem M A, Sigurdsson S, Gotal J D, Jonsdottir M K, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris T B, Gudnason V, and Launer L J, *Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study*. Brain, 2011. **134**(Pt 11): p. 3398-407.
21. Hashimoto J and Ito S, *Aortic stiffness determines diastolic blood flow reversal in the descending thoracic aorta: potential implication for retrograde embolic stroke in hypertension*. Hypertension, 2013. **62**(3): p. 542-9.
22. Jono S, McKee M D, Murry C E, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, and Giachelli C M, *Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification*. Circ Res, 2000. **87**(7): p. E10-7.
23. Kass D A, Shapiro E P, Kawaguchi M, Capriotti A R, Scuteri A, deGroof R C, and Lakatta E G, *Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker*. Circulation, 2001. **104**(13): p. 1464-70.
24. Demuth K, Blacher J, Guerin A P, Benoit M O, Moatti N, Safar M E, and London G M, *Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(2): p. 375-83.
25. Utescu M S, Couture V, Mac-Way F, De Serres S A, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, and Agharazii M, *Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a prospective longitudinal study*. Hypertension, 2013. **62**(1): p. 154-60.
26. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres S A, Lebel M, Boutouyrie P, and Agharazii M, *Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population*. Hypertension, 2015. **65**(2): p. 378-84.
27. Verbeke F H, Agharazii M, Boutouyrie P, Pannier B, Guerin A P, and London G M, *Local shear stress and brachial artery functions in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(2): p. 621-8.
28. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P, and Nephrotest Study G, *Arterial remodeling associates with CKD progression*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(5): p. 967-74.
29. Dinardo C L, Venturini G, Zhou E H, Watanabe I S, Campos L C, Dariolli R, da Motta-Leal-Filho J M, Carvalho V M, Cardozo K H, Krieger J E, Alencar A M, and Pereira A C, *Variation of mechanical properties and quantitative proteomics of VSMC along the arterial tree*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014. **306**(4): p. H505-16.

Annexe 3



Pulse 2017;5:117–124

DOI: 10.1159/000480092

Received: June 9, 2017

Accepted: August 4, 2017

Published online: October 19, 2017

© 2017 S. Karger AG, Basel
www.karger.com/pls

INVITED MINI REVIEW

Title: Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure

Authors: Catherine FORTIER MSc^{1,2}, Marie-Pier DESJARDINS^{1,2},
and Mohsen AGHARAZI MD^{1,2}

¹CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

²Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

Key Words: Aortic stiffness • Arterial stiffness • Arterial stiffness gradient •
Pulse wave velocity • Blood pressure

Abstract

Background: Aortic stiffness, measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), is used for the prediction of cardiovascular risk. This mini-review describes the nonlinear relationship between cf-PWV and operational blood pressure, presents the proposed methods to adjust for this relationship, and discusses a potential place for aortic-brachial PWV ratio (a measure of arterial stiffness gradient) as a blood pressure-independent measure of vascular aging.

Summary: PWV is inherently dependent on the operational blood pressure. In cross-sectional studies, PWV adjustment for mean arterial pressure (MAP) is preferred, but still remains a nonoptimal approach, as the relationship between PWV and blood pressure is nonlinear and varies considerably among individuals due to heterogeneity in genetic background, vascular tone, and vascular remodeling. Extrapolations from the blood pressure-independent stiffness parameter β (β_0) have led to the creation of stiffness index β , which can be used for local stiffness. A similar approach has been used for cardio-ankle PWV to generate a blood pressure-independent cardio-ankle vascular index (CAVI). It was recently demonstrated that stiffness index β and CAVI remain slightly blood pressure-

dependent, and a more appropriate formula has been proposed to make the proper adjustments. On the other hand, the negative impact of aortic stiffness on clinical outcomes is thought to be mediated through attenuation or reversal of the arterial stiffness gradient, which can also be influenced by a reduction in peripheral medium-sized muscular arteries in conditions that predispose to accelerate vascular aging. Arterial stiffness gradient, assessed by aortic-brachial PWV ratio, is emerging to be at least as good as cf-PWV for risk prediction, but has the advantage of not being affected by operating MAP.

Key Messages: The negative impacts of aortic stiffness on clinical outcomes are proposed to be mediated through attenuation or reversal of arterial stiffness gradient. Aortic-brachial PWV ratio, a measure of arterial stiffness gradient, is independent of MAP.

Introduction

Aortic stiffness is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in the general population, and in various pathological conditions such as hypertension, diabetes, and end-stage renal disease[1-4]. Despite its inherent pressure dependency, aortic stiffness assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) is widely used as a noninvasive and reliable clinical tool for cardiovascular risk classification[5]. With aging, the aorta loses its elasticity and its capacity to dampen the pulsatile pressure leading to increased myocardial workload. However, the stiffness of medium-sized muscular arteries was traditionally considered to be relatively unchanged over a lifetime. This knowledge has successfully been used to develop more user-friendly devices to assess vascular stiffness for large epidemiological studies. However, most of these devices rely on a global measure of arterial stiffness, which integrates a combination of both central and peripheral arterial stiffness. In light of reports stating that peripheral stiffness may decrease with age or under pathological conditions[6-8], it might be desirable to further explore this heterogeneity of the arterial tree. Indeed, a decrease in peripheral arterial stiffness could partially contribute to the attenuation or reversal of the stiffness gradient, inducing higher pulse pressure transmission into the microcirculation, causing end-organ damages. In this review, we will discuss (1) the dependency of PWV on the operating blood pressure, (2) the approaches that are proposed to adjust for blood pressure, (3) the use of aortic-brachial PWV ratio as a measure of arterial stiffness gradient, and (4) the relationship between aortic-brachial PWV ratio and blood pressure.

PWV and Operating Blood Pressure

The Bramwell-Hill variant of the Moens-Korteweg equation states that: $PWV = \sqrt{\frac{dP \times V}{\rho \times dV}}$

where dP is change in pressure, dV is change in arterial volume, V is the baseline volume of the vessel, and ρ is blood density. For example, the increase in pressure from diastolic

pressure to systolic pressure during a single cardiac cycle could result in a variation of 0.7-4 m/s of PWV (i.e., without any change in vascular wall property)[9, 10]. This variability is mainly caused by the organization of elastin, collagen, and vascular smooth muscle cells of the media. Due to passive mechanical properties, at low pressure the load is carried by elastin, while at high pressure the load is carried by stiffer collagen fibers[11, 12].

The pressure-diameter relationship varies greatly among individuals due to differences in genetic background, vascular smooth muscle tone[13, 14], and vascular wall remodeling related to exposure to cardiovascular risk factors. As arteries stiffen, an upward shift of the pressure-diameter relationship occurs, meaning that higher pressures are required to induce a similar change in diameter (Fig. 1). Indeed, a steeper slope in pressure-diameter relationship is observed in the elderly compared to younger individuals as pressure dependence varies with age, due partly to the age-related material fatigue, fractures in the elastin lamella, and vascular fibrosis[9, 10, 15].

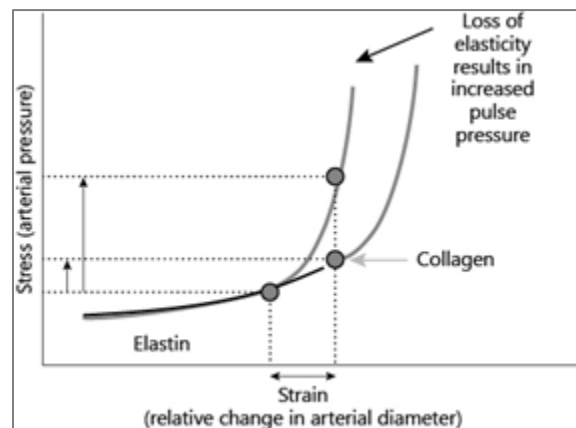


Fig 1. Stress-strain relationship. Nonlinear relationship between arterial stress (pressure) and strain (relative change in diameter), with arterial wall components under tension according to the pressure load in normal and stiff vessels. Reprinted from McEniery et al.[40] with permission.

Adjusting Arterial Stiffness for Operating Blood Pressure

In cross-sectional studies, PWV adjustments for pressure are usually performed by a linear regression using the average mean arterial pressure (MAP) (nonpulsatile component of blood pressure) of the cohort. While this method has its merits, it also has its inherent limitations as it does not consider the interindividual differences in PWV-pressure relationship, and it does not take into account the nonlinear nature of this relationship.

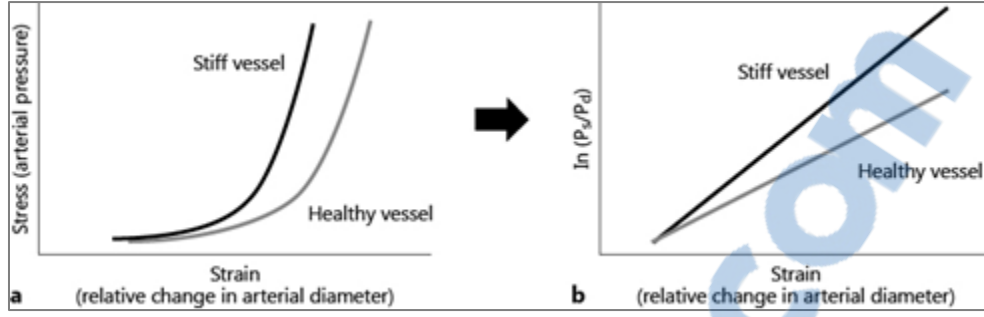


Fig. 2. Pressure-diameter relationship and stiffness index β . **a** The exponential pressure-diameter relationship in healthy and stiff vessel. **b** The transformation of this relationship into a linear model where the slope represents the proposed blood pressure-independent stiffness index β .

Arterial stiffness index β and cardio-ankle vascular index (CAVI) theoretically consider the effect of blood pressure, since both are based on the substitution of the exponential pressure-diameter relationship to a linear relationship between the change of pressure ($\ln(P_s / P_d)$) and relative changes in diameter (Fig. 2)[16-22]. However, stiffness index β is obtained by an approximation of the exponential pressure-diameter relationship first described experimentally by Hayashi et al.[23].

$$P = P_{ref} e^{\beta_0 \left[\left(\frac{d}{d_{ref}} \right) - 1 \right]}$$
 from which the pressure and diameter of reference (P_{ref} and d_{ref}) were substituted by diastolic pressure and diastolic diameter. Accordingly, the stiffness index β is slightly different than the proposed blood pressure-independent β_0 . Indeed, Spronck et al.[24] recently demonstrated that arterial stiffness index β and CAVI are slightly blood pressure-dependent, and they proposed using a fixed reference pressure value to resolve this issue for local or segmental stiffness.

However, applying such correction to a global PWV that encompasses various heterogeneous vascular territories and treating them as homogenous does not seem to be conceptually appealing.

Indeed, this is clearly demonstrated by Shimizu et al.[25] who examined the impact of acute administration of nitroglycerin on CAVI. Their findings showed a reduction in CAVI suggesting an improvement of vascular stiffness. Since CAVI is based on cardio-ankle PWV, it was impossible to evaluate whether this improvement was the result of a reduction in aortic stiffness, femoral-tibial stiffness, or both. Taking this idea further, the same group addressed this question by applying the stiffness index β to heart-thigh PWV and thigh-ankle PWV by utilizing Bramwell-Hill's equation in the same way as it is applied when measuring CAVI[26]. They concluded that the reduction of CAVI after nitroglycerin administration was mainly the result of a reduction in thigh-ankle stiffness index β rather than a change in the heart-thigh stiffness index β . Similarly, we observed a significant

reduction in carotid-radial PWV (cr-PWV) and femoral-tibial PWV (muscular conduit vessels) without any changes in cf-PWV or MAP[27].

Taken together, these results suggest that the reduction of the stiffness of muscular conduit vessels, which link aorta to the microcirculation, results in the attenuation of arterial stiffness gradient. Given that the loss or reversal of arterial stiffness gradient is proposed to cause microvascular damage, especially to the kidneys and the brain, such effect could theoretically be undesirable.

Aortic-Brachial PWV Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient

Aorta and peripheral medium-sized muscular conduit vessels are structurally and biomechanically different, and may not be similarly affected by age, pathological conditions, and vasoactive drugs[6, 7, 26-31]. Accordingly, arterial stiffness gradient is not only affected by an increase in aortic stiffness, but also by a decrease in the stiffness of medium-sized peripheral muscular arteries[32-34]. Indeed, in a longitudinal study, we discovered that brachial PWV, as measured by cr-PWV, decreased by approximately 0.66 m/s/year, despite an accelerated increase in cf-PWV by 0.84 m/s/year. This divergent evolution of these two vascular territories led us to propose that aortic-brachial PWV ratio (cf-PWV/cr-PWV), a measure of arterial stiffness gradient, could be used to evaluate the risk of mortality. This hypothesis was tested in a cohort of 310 dialysis patients, and it was shown that aortic-brachial PWV ratio predicted mortality better than cf-PWV alone, and was the only significant hemodynamic parameter that resisted multivariable adjusted models[35].

More recently, PWV ratio was assessed in the Framingham Heart Study Offspring cohort, a large general population free of overt cardiovascular disease. It was shown that PWV ratio predicts cardiovascular events as well as aortic stiffness, but did not provide any additional risk information above and beyond cf-PWV[36]. This is not surprising before the fifth or sixth decade of age as stiffness of peripheral medium-sized muscular arteries are negligibly affected by age, and the main driving factor for alteration of arterial stiffness gradient is increased aortic stiffness. However, authors mentioned that they could not exclude the possibility that PWV ratio might provide an incremental predictive value over cf-PWV in the elderly, as the association between CV events and PWV ratio was greater than that of aortic stiffness in individuals over the age of 70. Moreover, other studies tend to support that arterial stiffness gradient may be better associated with target-organ damage than aortic stiffness. For example, in a cross-sectional analysis of patients with type 2 diabetes ($n = 60$) and age-matched controls ($n = 60$), aortic-brachial stiffness gradient predicted estimated glomerular filtration rate independently of age, sex, diabetes status, and cardiovascular risk factors, whereas aortic stiffness did not[37]. In addition, Lee et al.[38]

observed that PWV ratio was independently associated with history of stroke and coronary artery disease in patients with a known medical history of cardiovascular disease ($n = 142$), while aortic stiffness did not reach a statistical level of significance.

PWV Ratio and Its Relation to Blood Pressure

Since aortic and brachial PWVs may both change in the same direction as the operating MAP, we hypothesized that PWV ratio may potentially be blood pressure-independent. We tested this hypothesis in two distinct cohorts of patients that were completely different in terms of age, renal function, and comorbidities[7]. In the first group ($n = 304$), which included dialysis patients, aortic stiffness increased with age, while brachial stiffness decreased. In the second group of patients with an estimated glomerular filtration rate of >45 mL/min/1.73 m² ($n = 114$), aortic stiffness increased with age as expected, while brachial stiffness increased slightly until the fifth decade and then started to decrease thereafter. Nevertheless, aortic and brachial stiffness both increased with higher MAP (measured at the time of measurement of vascular stiffness) in the two groups, while there was no correlation between PWV ratio and MAP (Fig. 3a-c). As shown in Figure 3d-f, there was a positive and similar relationship between central pulse pressure, cf-PWV, and PWV ratio, whereas there was no significant relationship between central pulse pressure and cr-PWV.

Similar results have also been observed by other investigators[37, 39]. Picone et al.[37] assessed the determinants of PWV ratio in a diabetic group and a nondiabetic control group. They found that PWV ratio was not associated with MAP in their diabetic group, but it was associated with brachial and central pulse pressure, central augmentation pressure and augmentation index. In the nondiabetic control group of their study, there was a small correlation between aortic-brachial stiffness gradient and MAP, which was no longer significant in the multivariable model. Similarly, Bia et al.[39] did not find any associations between PWV ratio and MAP in 151 hemodialysis patients.

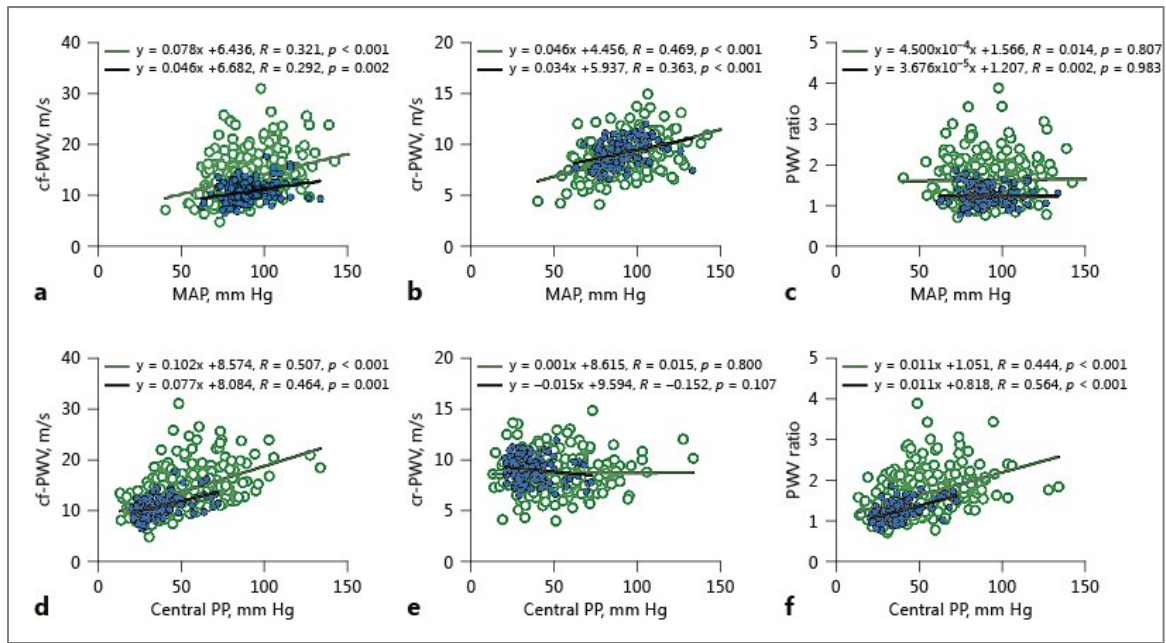


Fig. 3. Aortic stiffness, brachial stiffness and arterial stiffness gradient relationships with mean arterial pressure (MAP) and central pulse pressure (PP). There was a positive relationship between MAP and carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV, **a**) and carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV, **b**), but no relationship between MAP and PWV ratio (**c**) for the dialysis cohort ($n = 304$, empty circles) and for the cohort with eGFR >45 ($n = 114$, filled circles). The relationship between central PP, cf-PWV (**d**) and PWV ratio (**f**) were similar in both respective cohorts, while there was no relationship between central PP and cr-PWV (**e**).

Perspective

Aortic-brachial PWV ratio is a simple measure of arterial stiffness gradient. Indeed, PWV ratio may potentially be more promising at least in advanced aging and conditions that predispose to accelerate vascular aging, where brachial stiffness tends to decrease with age despite an increase in aortic stiffness. Even if aortic-brachial PWV ratio does not provide additional information, its lack of relationship with operating MAP makes it more appealing than crude cf-PWV. However, these observations need further external validation in different populations. In addition, the differential impact of various classes of antihypertensive drugs on the stiffness of aorta and medium-sized muscular arteries, hence their potential impact on arterial stiffness gradient needs to be elucidated.

Acknowledgments

C. Fortier holds a scholarship from the Kidney Foundation of Canada. M.P. Desjardins holds a scholarship from the Société québécoise d'hypertension artérielle through contributions from Servier and from the Canadian Institute of Health Research. M. Agharazii holds a research chair in nephrology from Université Laval.

Disclosure Statement

The author has no conflicts of interest to declare.

References

1. Willum-Hansen T, Staessen J A, 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.
2. 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.
3. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085--2090.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434--2439.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, European Society of Cardiology: 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.
6. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M: Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a prospective longitudinal study. *Hypertension* 2013;62:154--160.
7. Fortier C, Sidibe A, Desjardins M P, Marquis K, De Serres S A, Mac-Way F, Agharazii M: Aortic-brachial pulse wave velocity ratio: a blood pressure-independent index of vascular aging. *Hypertension* 2017;69:96--101.
8. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C: The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:2133--2138.
9. Spronck B, Heusinkveld MH, Vanmolkot FH, Roodt JO, Hermeling E, Delhaas T, Kroon AA, Reesink KD: Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *J Hypertens* 2015;33:330--338.

10. Hermeling E, Hoeks AP, Winkens MH, Waltenberger JL, Reneman RS, Kroon AA, Reesink KD: Noninvasive assessment of arterial stiffness should discriminate between systolic and diastolic pressure ranges. *Hypertension* 2010;55:124--130.
11. Wolinsky H, Glagov S: Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res* 1964;14:400--413.
12. Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon A: Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991;260:H1870--H1877.
13. Dobrin PB, Rovick AA: Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am J Physiol* 1969;217:1644--1651.
14. Dobrin PB: Mechanical behavior of vascular smooth muscle in cylindrical segments of arteries in vitro. *Ann Biomed Eng* 1984;12:497--510.
15. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS: Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. *Clin Chim Acta* 1996;245:73--84.
16. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, Ishimitsu T: Cardio-ankle vascular index could reflect plaque burden in the coronary artery. *Angiology* 2011;62:401--408.
17. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H: Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2008;72:598--604.
18. Korkmaz L, Adar A, Korkmaz AA, Erkan H, Agac MT, Acar Z, Kurt IH, Akyuz AR, Celik S: Atherosclerosis burden and coronary artery lesion complexity in acute coronary syndrome patients. *Cardiol J* 2012;19:295--300.
19. Park HE, Choi SY, Kim MK, Oh BH: Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol* 2012;60:372--376.
20. Ibata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K: Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:265--270.
21. Takenaka T, Hoshi H, Kato N, Kobayashi K, Takane H, Shoda J, Suzuki H: Cardio-ankle vascular index to screen cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Atheroscler Thromb* 2008;15:339--344.
22. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M: Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:924--938.

23. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech* 1980;13(2):175-84.
24. Spronck B, Avolio AP, Tan I, Butlin M, Reesink KD, Delhaas T: Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens* 2017;35:98--104.
25. Shimizu K, Yamamoto T, Takahashi M, Sato S, Noike H, Shirai K: Effect of nitroglycerin administration on cardio-ankle vascular index. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:313--319.
26. Yamamoto T, Shimizu K, Takahashi M, Tatsuno I, Shirai K: The effect of nitroglycerin on arterial stiffness of the aorta and the femoral-tibial arteries. *J Atheroscler Thromb* 2017, Epub ahead of print.
27. Agharazii M, Fortier C, Desjardins MP, Marquis K, Mac-Way F, Desmeules S, De Serres SA: Regional vascular stiffness in response to nitroglycerin and their impact on arterial stiffness gradient. *J Hypertens* 2016;34:e8.
28. 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.
29. 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--892.
30. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D: Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43:1239--1245.
31. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Investigators A: 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.
32. Hashimoto J, Ito S: Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011;58:839--846.
33. Tarumi T, Shah F, Tanaka H, Haley AP: Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter. *Am J Hypertens* 2011;24:1108--1113.
34. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotlib JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ: Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility -- Reykjavik study. *Brain* 2011;134:3398--3407.

35. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M: Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension* 2015;65:378--384.
36. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS: Aortic-brachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2017;69:1022--1028.
37. Picone DS, Schultz MG, Climie RE, Srikanth V, Sharman JE: Aortic-to-brachial stiffness gradient and kidney function in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016;34:1132-1139.
38. Lee YB, Jeong SW, Rhee MY, Leem CH: Aorta-to-arm pulse wave transit time ratio: better prediction of coronary artery disease and stroke than pulse wave velocity. *Int J Cardiol* 2016;204:1--3.
39. Bia D, Valtuille R, Galli C, Wray S, Armentano R, Zocalo Y, Cabrera-Fischer E: Aortic-radial pulse wave velocity ratio in end-stage renal disease patients: association with age, body tissue hydration status, renal failure etiology and five years of hemodialysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:37--48.
40. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP: Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:665--671.

Annexe 4

ONLINE SUPPLEMENTS – Chapitre 6

Title: Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis Population.

Running title: Arterial stiffness mismatch and mortality

Authors: Catherine FORTIER MSc^{1,2}, Fabrice MAC-WAY MD^{1,2}, Simon DESMEULES MD^{1,2}, Karine MARQUIS PhD¹, Sacha A. DE SERRES MD MSc^{1,2}, Marcel LEBEL MD^{1,2}, Pierre BOUTOUYRIE MD PhD^{3,4,5} and Mohsen AGHARAZII MD^{1,2}

¹ CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

² Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

³ Université Paris Descartes, 75006 Paris, France

⁴ Department of Pharmacology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance PubliqueHôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

⁵ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U970-PARCC, France

SUPPLEMENTAL METHODS

Study design and population

This was a single center observational longitudinal study examining the impact of central and peripheral arterial stiffness on overall mortality, which was conducted at CHU de Québec – L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital. Between August 2006 and July 2012, 326 patients underwent at least one extensive evaluation for medical history, laboratory data, pharmacological treatment and hemodynamic parameters of arterial stiffness. This cohort of patients was composed of adult patients on chronic (>3 months) peritoneal dialysis (PD) or hemodialysis (HD) with stable dry weight. All patients were treated according to the KDOQI Clinical Practice Guidelines of CKD care and dialysis adequacy.¹ The exclusion criteria of this cohort were any clinical conditions that would hamper hemodynamic measurements (absence of femoral pulse, systolic blood pressure of <90 mmHg) or acute episode of illness (infection, acute heart failure, active bleeding) as previously reported² We further excluded patient with missing data for central or peripheral vascular stiffness (n=16), leaving 310 subjects for the study analysis (Figure 1). Patients' contribution to follow-up ended at the time of death, renal transplantation, renal recovery or at the last follow-up (July 2012). Death was ascertained by consultation of the Attestation of Death

form. History of cardiovascular disease was defined by a history of stroke, myocardial infarction, coronary revascularization, lower extremity amputation or revascularization. The study was approved by the institution review board and was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki. All patients provided informed consent.

Hemodynamic parameters

Hemodynamic measurements were performed after 15 minutes of rest in a supine position prior to the mid-week dialysis session in hemodialysis patients. In case of an arterio-venous fistula, measurements were performed on the contralateral arm. Brachial artery blood pressure (BP) was recorded using an automatic sphygmomanometer BPM- 100 (BP-Tru, Coquitlam, Canada). BP was recorded 6 times, with a 2-minutes interval between each measurement, and the average of the last 5 measurements was used to determine the brachial systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).³ We determined carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV) using Complior® SP (Artech Medical, Pantin - France) as described previously.^{2, 4} In our laboratory, the intra-session and intersession coefficient of variation of PWV are respectively 2.9% and 8.9%. PWV ratio was calculated from the average cf-PWV and cr-PWV (PWV ratio = cf-PWV/cr-PWV). For the purpose of comparison to the reference values published, standard cf-PWV was obtained taking into account differences in the transit time using the maximal upstroke algorithm, and the overestimation of true distance by multiplying direct distance by 0.8.5 An abnormal cfPWV is defined as a standard cf-PWV that is superior to the decade specific 90th percentile of normal subjects.⁵ To assess central pulse wave profile, radial pulse wave profile was recorded by aplanation tonometry after recalibration with brachial SBP and DBP (SphygmoCor system®, AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Australia). Three consecutive recordings were performed and central pulse wave profile was constructed using the generalized transfer function, from which central SBP, DBP, mean BP (MBP), pulse pressure (PP), heart-rate-adjusted central augmentation index(AIx@75), augmented pressure (AP), time of reflection wave (Tr), first and second peak of pressure (P1, P2) with their respective time (T1, T2) and subendocardial viability ratio (SEVR) were derived as previously described and validated (supplementary Figure 1).⁶ Forward pressure wave (Pf), backward pressure wave (Pb), reflection magnitude (RM) and reflection index (RI) were obtained by the use of triangulation method for aortic flow.^{7, 8}

Biochemical Analysis

Lipid profile, mineral metabolism, hemoglobin and C-reactive protein (CRP) were measured by clinical biochemistry laboratory on pre-dialysis samples. In order to assure reliability of the exposure, the mean value of calcium, phosphate and hemoglobin for the preceding and the following 3 months, and the median value of PTH and CRP of the preceding and following year. The median number of PTH and CRP measurements per patient were 4 and 2 respectively. PTH was measured with the PTH stat assay from Roche diagnostics using two antibodies reactive with epitopes in the amino acid regions 26-32 and 37-42. In order to compare dialysis adequacy with regard to the modality of treatment, we used standardized Kt/V (std Kt/V).¹

Data Analysis

Data is expressed as means $\pm$ SD, n (%) or median [25th-75th percentiles]. As appropriate, one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, student-t and Mann-Whitney U tests were used with Bonferonni correction for multiple comparisons, in order to compare baseline hemodynamic parameters of tertiles of PWV ratio. Data that did not follow normal distribution were log10 transformed (dialysis vintage, PTH, CRP) and age underwent cubic transformation for linear and Cox regressions. In order to study the determinants of PWV ratio, we included in a stepwise multivariate linear regression the demographic, clinical, biological and pharmacological parameters that were associated with PWV ratio in univariate linear regressions. Graphical residual analyses were performed to ensure the assumptions of normality, linearity and homoscedasticity. The independence of observations was confirmed using the Durbin-Watson statistic. Outliers were examined by Cook's distance and leverage analyses were used to identify influential points. Analysis, repeated after elimination of these points, was consistent with the initial results, confirming that the model was appropriate. Comparisons of survival between tertiles of PWV ratio were done using Kaplan-Meier analysis. After confirming that the assumption of proportionality was met, Cox proportional hazards regression were used to assess the impact of PWV ratio on mortality, adjusted for demographic, clinical, biological and pharmacological parameters. In order to compare PWV ratio to other hemodynamic parameters, we first performed a ROC curve analysis to obtain the area under the curve (AUC). Pairwise comparisons of AUCs were performed using MedCalc Software (Ostend, Belgium) with the method of DeLong et al.⁹ To further assess the comparative risk associated with each hemodynamic parameter, we determined the HR associated with changes of 1 standardized deviation for each hemodynamic parameter. A multivariate forward Cox regression analysis was used to examine whether PWV ratio still remained a significant risk factor in a multivariate model which included other variables based on statistical significance. A two-tailed p-value <0.05 was considered to be statistically significant (IBM®SPSS® Statistics, version 20.0).

SUPPLEMENTAL REFERENCES

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:S1-322.
2. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: A prospective longitudinal study. *Hypertension.* 2013;62:154-160.
3. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (bpm-100(beta)) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood Press Monit.* 2001;6:153-159.

4. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490.
5. Collaboration RVfAS. 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.
6. Chen CH, Nevo E, Fetters B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95:1827-1836.
7. Westerhof BE, Guelen I, Westerhof N, Karemaker JM, Avolio A. Quantification of wave reflection in the human aorta from pressure alone: A proof of principle. *Hypertension*. 2006;48:595-601.
8. Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, Imai Y, O'Rourke MF. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2008;26:1017-1024.
9. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-845.

SUPPLEMENTAL TABLES

Table S1: Impact of dialysis modality, dialysis adequacy and MBP on the risk of mortality associated with PWV ratio.

PWV ratio	n=310	
	HR (95%CI)	P
Unadjusted	1.43 (1.24 – 1.64)	<0.001
Adjusted		
Model 1*	1.39 (1.20 – 1.60)	<0.001
Model 2†	1.39 (1.20 – 1.60)	<0.001
Model 3‡	1.26 (1.04 – 1.52)	0.019

Hazard ratio is reported for changes in 1 standardized deviation of PWV ratio.

*: adjusted for std Kt/V

†: adjusted for parameter in Model 1 + dialysis modality and MBP

‡: adjusted for parameters in Model 2 + age, gender, weight and HD vintage.

Table S2: Determinants of increased risk of mortality.

Risk factors	HR (95%CI)	P
PWV ratio	1.225 (1.017 – 1.475)	0.032
Age*	1.402 (1.145 – 1.717)	0.001
Dialysis vintage*	1.323 (1.117 – 1.567)	0.001
CRP*	1.286 (1.063 – 1.555)	0.010

Cox multivariable regression forward conditional mode including all demographic, clinical, pharmacological and biochemical variables potentially associated with mortality. Only significant parameters are shown. Hazard Ratios (HR) are reported for changes in 1 standardized deviation of each parameter. CRP: C-reactive protein.

*: Dialysis vintage and CRP were log10 transformed and age was transformed to age³.

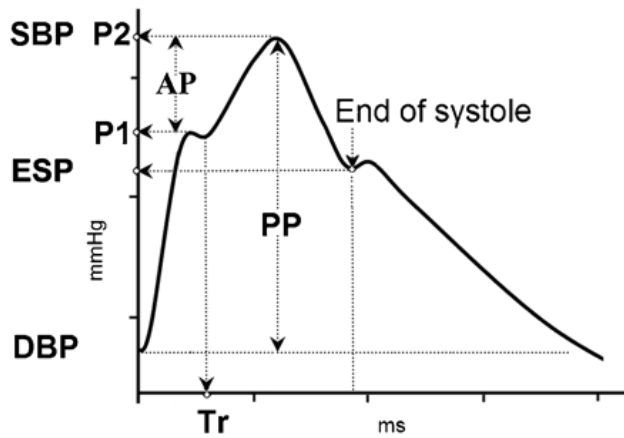
Table S3 : Comparisons of ROC curves analysis on mortality.

Variables	Area (95% CI)	<i>P</i>
Mortality		
PWV Ratio	0.694 (0.635 – 0.752)	<0.001
cf-PWV	0.627 (0.566 – 0.689)	<0.001
AIx@75	0.617 (0.555 – 0.680)	<0.001
Central PP	0.598 (0.535 – 0.661)	0.003
P _b	0.596 (0.533 – 0.659)	0.004
Peripheral PP	0.586 (0.522 – 0.650)	0.009
P _f	0.583 (0.520 – 0.647)	0.011
RM	0.563 (0.499 – 0.626)	0.057
RI	0.563 (0.499 – 0.627)	0.057
cr-PWV	0.371 (0.309 – 0.433)	<0.001
SEVR	0.398 (0.335 – 0.462)	0.002
MBP	0.407 (0.344 – 0.470)	0.005
PP amplification	0.424 (0.360 – 0.488)	0.020

Area under ROC curves with 95% of confidence interval (95% CI) cf-PWV: carotid-femoral pulse wave velocity, AIx@75: augmentation index adjusted for heart rate, PP: pulse pressure, P_b: backward pressure wave, P_f: forward pressure wave, RM: reflection magnitude, RI: reflection index, cr-PWV: carotid-radial pulse wave velocity, MBP: mean blood pressure, SEVR: subendocardial viability ratio, PP amplification: peripheral PP/ central PP.

SUPPLEMENTAL FIGURE

A)



B)

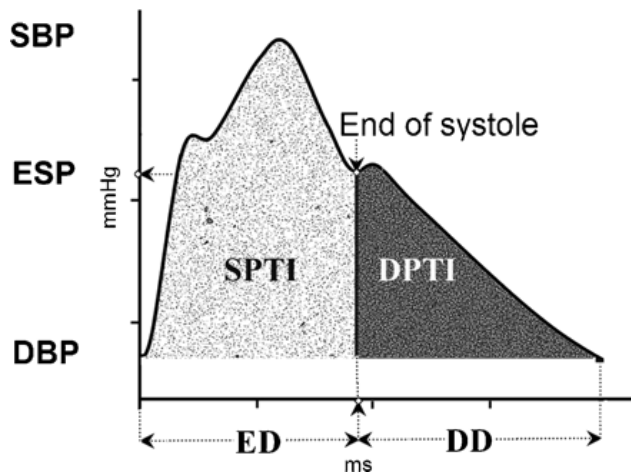


Figure S1: Central pulse wave profile. A) The graph shows the first peak of pressure created by incident pulse wave (P1), second peak of pressure augmented by reflected pulse wave (P2), time of reflection wave (Tr), end-systolic pressure (ESP), augmentation pressure (AP), pulse pressure (PP). B) The panel shows the diastolic pressure time index (DPTI) and systolic pressure time index (SPTI), ejection duration (ED) and diastolic duration (DD).

Annexe 5

ONLINE SUPPLEMENTS – Chapitre 7

Title: Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Blood Pressure Independent Index of Vascular Aging.

Running title: PWV Ratio and Blood Pressure

Authors: Catherine FORTIER MSc^{1,2}, Aboubacar J. SIDIBÉ MSc^{1,2}, Marie-Pier DESJARDINS^{1,2}, Karine MARQUIS PhD¹, Sacha A. DE SERRES MD MSc^{1,2}, Fabrice MAC-WAY MD^{1,2} and Mohsen AGHARAZII MD^{1,2}

¹CHU de Québec Research Center, L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital, Québec, QC, Canada

²Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada

SUPPLEMENTAL METHODS

Study design and patient population

This is a cross-sectional analysis of two cohorts of adult patients. The two cohorts were drawn from studies on vascular stiffness that were conducted at the CHU de Québec research center from 2006-2015. Group A was composed of patients with end-stage renal disease treated by dialysis, and Group B was composed of all patients with an estimated eGFR of $> 45\text{ml/min/1.73m}^2$. These studies had been approved by the *comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec* and were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All procedures followed were in accordance with institutional guidelines and each patient had provided informed written consent. The inclusion criteria were adult patients with stable blood pressure medication. In Group A, additional inclusion criteria were chronic dialysis (>3 months), stable dry weight, single-pool KT/V >1.4 . In group B, additional inclusion criteria were an eGFR of $> 45\text{ml/min/1.73m}^2$ from either hypertension clinic ($n=53$) or kidney transplant clinic ($n=61$, approximately 6 months following a kidney transplantation). Patients were excluded if they had an acute episode of illness (infection, recent cardiovascular events or acute rejection) or unreliable or unavailable measurements of either aortic or brachial stiffness (16 from Group A and 2 from Group B (transplant recipients)).

Hypertension was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or the use of antihypertensive medications in patients with a history of hypertension. Cardiovascular disease was defined as myocardial infarction, coronary artery revascularization or ischemic heart disease as

shown by either a treadmill, echo or thallium stress tests, myocardial infarction, lower extremity amputation or revascularization.

Hemodynamic measurements

Hemodynamic measurements were performed after 15 minutes of rest in a supine position prior to the mid-week dialysis session in group A. In case of an arterio-venous fistula, measurements were performed on the contralateral arm. Brachial artery blood pressure (BP) was recorded using an automatic oscillometric sphygmomanometer BPM- 100 (BP-Tru, Coquitlam, Canada) by an experienced operator who was present in the room. BP was recorded 6 times, with a 2-minutes interval between each measurement, and the average of the last 5 measurements was used to determine the brachial systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).¹ Immediately after BP measurements, we determined carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and carotid-radial pulse wave velocity (cr-PWV) in triplicates by Complior® SP (Artech Medical, Pantin - France), using the maximal upstroke algorithm as previously described.^{2,3} Aortic-brachial PWV ratio was calculated by the ratio of cf-PWV and cr-PWV (PWV ratio = cf-PWV/cr-PWV). In tables, we have also reported the standard cf-PWV, which was obtained taking into account differences in the transit time using the maximal upstroke algorithm and the overestimation of true distance by multiplying direct distance by 0.8.⁴ MAP was obtained by applanation tonometry of the radial artery after calibration with brachial SBP and DBP (SphygmoCor system®, AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Australia). Central systolic pressure (cSBP), central diastolic pressure (cDBP), central pulse pressure (cPP), augmentation index adjusted for heart rate (AIx@75), and subendocardial viability ratio (SEVR) of the central pulse wave profile were obtained using the generalized transfer function.⁵

SUPPLEMENTAL REFERENCES

1. Mattu GS, Perry TL, Jr., Wright JM. Comparison of the oscillometric blood pressure monitor (bpm-100(beta)) with the auscultatory mercury sphygmomanometer. *Blood Press Monit.* 2001;6:153-159.
2. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, Desmeules S, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: A prospective longitudinal study. *Hypertension.* 2013;62:154-160.
3. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26:485-490.

4. 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'. *European Heart Journal*. 2010;31:2338-2350.
5. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95:1827-1836.

SUPPLEMENTAL TABLE

Table S1: Relationship between vascular stiffness parameters and age

Dependant variables	Groups	Independent variables	Slope (95%CI)	Standardized β	Model R^2
cf-PWV	Group A	Age	0.144 (0.117 – 0.172)	0.516	0.266
	Group B	Age	0.076 (0.053 – 0.100)	0.514	0.264
cr-PWV	Group A	Age	-0.027 (-0.040 – -0.015)	-0.243	0.059
	Group B	Age	-0.024 (-0.057 – 0.009)	-0.267	0.068
		Age ²	-1.24 x10 ⁻³ (-2.30 x10 ⁻³ – -1.81 x10 ⁻⁴)	-0.430	
PWV ratio	Group A	Age	0.021 (0.018 – 0.024)	0.596	0.356
	Group B	Age	0.008 (0.005 – 0.011)	0.441	0.195

Univariate regressions (linear or quadratic) with robust estimator.

cf-PWV: carotid-femoral pulse wave velocity, cr-PWV: carotid-radial pulse wave velocity, Group A: on dialysis (N=304), Group B: with an eGFR>45ml/kg/1.73m² (N=114), PWV ratio: aortic-brachial pulse wave velocity ratio.