

INTÉRÊT DE LA MESURE DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE EN PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE

J. BLACHER¹, J.J. MOURAD¹, R. ASMAR¹, X. GIRERD¹,
G. LONDON¹, M. SAFAR¹

Le rapport de l'INSERM (SC8) concernant les causes médicales de décès pour l'année 1997 comptabilise près de 170 000 morts de maladies de l'appareil circulatoire représentant 32 % des décès en France. Notre situation favorable quant aux maladies cardio-vasculaires (paradoxe français) fait que la majorité de ces décès survient à un âge tardif; néanmoins, ils représentent tout de même la première cause de mortalité (devant les cancers). De nombreuses études ont montré l'importance des facteurs de risque relatifs à la morbidité et à la mortalité cardio-vasculaire, ouvrant ainsi le champ à une possible prévention des maladies cardio-vasculaires. L'exemple de l'hypertension artérielle est tout à fait probant puisque les essais thérapeutiques ont clairement démontré que la prise en charge de l'hypertension artérielle réduisait la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Néanmoins, ces essais nous ont aussi appris qu'au niveau individuel, l'instauration d'un traitement anti-hypertenseur (même efficace) ne s'accompagnait pas dans 100 % des cas d'un succès en terme de prévention des événements cardio-vasculaires. Tous les hypertendus non traités ne présenteront heureusement pas d'événement cardio-vasculaire morbide ou léthal; et, inversement, le traitement anti-hypertenseur n'évite malheureusement pas l'intégralité des accidents cardio- et cérébro-vasculaires. Collins et coll. [1] ont repris en une méta-analyse plusieurs dizaines de milliers de patients inclus dans les essais randomisés. Ils ont montré que le traitement anti-hypertenseur (ne) réduisait le risque d'accident vasculaire cérébral (que) de 42 %, et le risque coronarien (que)

de 14 %. Il importe donc, dans le but d'une prévention cardio-vasculaire optimale, de pouvoir déterminer le niveau de risque individuel des patients afin de mieux adapter nos décisions thérapeutiques. Différentes données de la littérature médicale laissent penser que des paramètres de structure ou de fonction artérielles mesurés simplement, comme la rigidité artérielle par exemple, pourraient être étroitement liés au niveau de risque cardio-vasculaire individuel. Ils se révéleraient alors de meilleurs prédicteurs de survenue d'événement cardio-vasculaire que le niveau d'un facteur de risque comme la pression artérielle ou la cholestérolémie.

STRUCTURE, FONCTION, COMPLIANCE ET RIGIDITÉ ARTÉRIELLES - CONCEPTS DE BASE [2]

Le système artériel a deux fonctions distinctes :

- une fonction de conduit permettant d'apporter les nutriments et l'oxygène aux tissus,
- et une fonction d'amortissement des pulsations sanguines générées par l'éjection ventriculaire intermittente.

La fonction d'amortissement, d'un point de vue hémodynamique, est nécessitée par le caractère pulsatile du flux et de la pression. Les grosses artères reçoivent le volume du sang éjecté du cœur, emmagasinent une partie du bolus sanguin pendant la systole, et drainent l'autre partie durant la diastole, permettant ainsi la perfusion continue des organes et des tissus. Cet effet « Winkessel » est dû aux propriétés viscoélastiques des parois artérielles. L'élévation de pression aortique au moment du pic systolique dépend de la fonction ventriculaire gauche et de la distensibilité de l'aorte

1. Service de Médecine Interne-Thérapeutique, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 PARIS Cedex 14.

ascendante. Ainsi, le pic de pression est plus élevé si la paroi de l'aorte est plus rigide. D'autre part, après la fermeture des valves aortiques, la pression artérielle chute progressivement, en même temps que le sang parvient à la périphérie. La pression de fin de diastole (valeur la plus basse de la pression diastolique) dépend de la durée de la diastole et de la rapidité de la chute tensionnelle. La rapidité de la chute tensionnelle dépend, elle, à la fois du calibre des artérolas, et des propriétés viscoélastiques des grosses artères. Ainsi, l'altération des propriétés viscoélastiques des grosses artères (à savoir la rigidité des artères) va entraîner une élévation de la pression systolique et une chute de la pression diastolique, pour toute valeur donnée de la pression artérielle moyenne.

Les propriétés viscoélastiques des parois artérielles sont un facteur déterminant de la vitesse de propagation de l'onde du pouls (différente de la vitesse de propagation du flux sanguin) et de l'importance des ondes de réflexion. En effet, en plus de l'augmentation de la vitesse de propagation de l'onde du pouls, l'augmentation de la rigidité artérielle va entraîner un retour plus précoce des ondes de pression réfléchies, qui se superposent ainsi à l'onde de pression incidente, contribuant à l'augmentation de la pression systolique et de la pression pulsée. Les conséquences de ces anomalies, au niveau cardiaque, sont une augmentation de la consommation du myocarde en oxygène, une hypertrophie ventriculaire gauche et une diminution de la réserve coronaire.

Le terme de compliance artérielle répond au rapport calculé entre les variations de volume et les variations de pression de distension mesurées au niveau d'un segment artériel. A la pente de la courbe pression-volume correspond en tout point la valeur de la compliance artérielle. La curvilinearité de cette courbe pression-volume est secondaire à la composition histologique de la paroi artérielle. Les fibres d'élastine qui sont facilement distensibles sont étirées aux basses pressions alors que les fibres de collagène qui sont plus rigides ne sont mises en jeu qu'aux pressions élevées. Ainsi lorsque la pression artérielle s'élève la compliance artérielle diminue (la rigidité augmente) et toute interprétation de variations de la compliance artérielle nécessite donc la connaissance des variations concomitantes de la pression artérielle.

ÉVALUATION DE LA RIGIDITÉ ARTÉRIELLE MÉTHODOLOGIE

L'index le plus approprié pour mesurer la rigidité d'un segment artériel est le module élastique de Young, tenant compte de l'épaisseur et du diamètre

des artères dans sa définition. La méthode la plus simple et la plus ancienne d'évaluation non invasive de la rigidité artérielle systémique est basée sur l'enregistrement de la vitesse de propagation de l'onde de pouls; en effet, la vitesse de propagation de l'onde de pouls mesure la distensibilité volumique de l'artère et est un indice qui reflète la compliance et la rigidité artérielle. L'interprétation de la vitesse de propagation de l'onde de pouls est simple, car elle augmente lorsque la rigidité artérielle augmente.

Cette technique est simple et consiste à enregistrer un signal de mécanogramme artériel en deux sites artériels séparés d'une distance connue. Le temps séparant les deux enregistrements est rapporté à la distance parcourue par le signal. Il est ainsi calculé une vitesse qui correspond à la célérité de l'onde de pression le long du segment artériel. La vitesse de propagation de l'onde de pouls peut être mesurée sur de nombreux segments artériels: l'aorte entre la carotide primitive et la fémorale commune, l'axe artériel de l'avant-bras entre l'artère humérale et l'artère radiale, l'axe artériel du membre inférieur entre la fémorale commune et l'artère tibiale postérieure. La vitesse de propagation de l'onde de pouls peut être déterminée automatiquement, rapidement et de façon non invasive par le Complior[®], méthode récemment validée par notre équipe [3].

INTÉRÊT CLINIQUE DE LA DÉTERMINATION DE PARAMÈTRES DE STRUCTURE OU DE FONCTION ARTÉRIELLES HYPOTHÈSES DE TRAVAIL

En matière de pharmacologie clinique, la mesure de l'effet vasculaire des drogues à tropisme cardio-vasculaire passe (entre autres) par l'étude des modifications engendrées des paramètres de structure ou de fonction cardiaque ou artérielles, déterminés de façon invasive ou non. En plus de leur pertinence pharmacologique, l'idée d'une éventuelle pertinence épidémiologique et clinique repose sur:

— la possibilité d'une détermination non invasive, simple, rapide et reproductible,

— le fait que le degré d'altération de ces paramètres puisse intégrer l'effet délétère des « malfaiteurs cardio-vasculaires » (dyslipidémies athérogènes, HTA, diabète, tabac, homocystéine, facteurs génétiques...) sur les années ou décennies d'exposition,

— et enfin que le niveau d'altération de ces paramètres soit étroitement lié à l'incidence de survenue d'événements cardio-vasculaires morbides ou létaux.

Sous ces hypothèses de travail, on peut alors envisager une valeur prédictive de ces paramètres, témoins des contraintes biologiques et mécaniques du vaisseau, sur le risque cardio-vasculaire, supérieure à celle de la mesure d'un ou plusieurs facteurs de risque.

ESTIMATION OPTIMALE DU NIVEAU DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE INDIVIDUEL

Estimation calculée du niveau de risque à partir des facteurs de risque cardio-vasculaire, intérêts et limites de la méthode

La référence pour l'estimation calculée du risque cardio-vasculaire reste l'équation d'Anderson et coll. [4] développée à partir de la population de Framingham. Les avantages de cette échelle de risque sont liés à l'étude prospective ayant permis sa détermination; cette étude a concerné plusieurs milliers de patients des deux sexes, comportant des individus jeunes et âgés, le suivi a été particulièrement rigoureux afin de limiter les perdus de vue, enfin, le suivi a été prolongé. Néanmoins l'estimation calculée du niveau de risque cardio-vasculaire qu'elle permet comporte d'importantes limitations. Tout d'abord une limitation géographique; en effet, à même niveau des principaux facteurs de risque cardio-vasculaire, le risque réel est moindre (environ de moitié) en France (paradoxe français) qu'aux États-Unis. La limitation temporelle est également importante à prendre en considération: il apparaît que la morbi-mortalité cardio-vasculaire a diminué depuis ces dernières décennies. Enfin, et c'est peut-être la limitation la plus importante, ce type d'échelle de risque donne plus le risque moyen d'un individu, identifié par un ensemble plus ou moins incomplet de facteurs de risque, qu'un risque individuel.

Quoi qu'il en soit, malgré ses imperfections, l'estimation calculée du niveau de risque cardio-vasculaire, associée à la simulation de l'effet des différentes interventions thérapeutiques sur ce niveau de risque, incite les cliniciens prenant en charge des sujets porteurs de facteurs de risque cardio-vasculaire (généralistes, endocrinologues, cardiologues...) à ne pas se polariser sur le ou les facteurs de risque qu'ils appréhendent le mieux, mais à considérer le sujet dans sa globalité, et à décider des interventions thérapeutiques préventives les plus efficaces.

Pertinence clinique de la détermination de paramètres de structure ou de fonction artérielles **Données de la littérature**

Les paramètres de structure ou de fonction artérielle sont tous, de même que le niveau de risque cardio-vasculaire, fortement corrélés à l'âge et à la pression artérielle. Un grand nombre d'études épidémiologiques et cliniques ont montré l'association qui existe entre l'épaisseur intima-média de la carotide primitive, mesurée par technique échographique, et différents facteurs de risque cardio-vasculaire comme le tabac, le cholestérol, le diabète, l'insuffisance rénale terminale ou encore l'homocystéine. Dans des populations à haut risque ischémique (Finlande), la confirmation a été donnée par des études prospectives qui ont évalué l'augmentation du risque relatif d'infarctus du myocarde et d'accident ischémique cérébral chez les sujets dont l'épaisseur intima-média était supérieure à 1 mm.

Concernant les paramètres explorant non seulement la structure mais aussi la fonction artérielle, comme la mesure de la vitesse de propagation de l'onde du pouls, de nombreuses études ont là aussi montré que le niveau de ce paramètre de rigidité artérielle était corrélé, non seulement à l'âge et à la pression artérielle (particulièrement au niveau de pression pulsée), mais aussi au diabète, à l'insuffisance rénale, aux dyslipidémies athérogènes, à l'homocystéine plasmatique, à l'existence de calcifications artérielles ou d'athérosclérose. L'augmentation de la pression pulsée, conséquence directe de l'augmentation de la rigidité artérielle, sur la base d'études épidémiologiques, a été validée comme un fort marqueur indépendant de mortalité cardio-vasculaire à la fois chez les hypertendus et chez les normotendus [5].

Bien qu'à ce jour aucune étude prospective n'ait retrouvé de relation directe entre l'augmentation de la rigidité artérielle et la mortalité cardio-vasculaire, dans le cadre d'une étude transversale ayant inclus plus de 700 patients hypertendus [6], nous avons retrouvé que:

- la rigidité aortique (déterminée par la mesure de la vitesse de propagation carotido-fémorale de l'onde du pouls) était accrue chez les patients présentant une athérosclérose clinique, même après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire,

- la rigidité aortique était plus fortement associée, dans une analyse multivariée, à l'étendue de l'athérosclérose que les autres facteurs de risque cardio-vasculaires,

— la rigidité aortique était, à un âge donné, plus fortement associé à la mortalité cardio-vasculaire, calculée selon l'équation d'Anderson, que chacun des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Les études prospectives à venir nous éclaireront sur les valeurs prédictives positives et négatives de présenter un événement cardio-vasculaire morbide ou léthal, liées à un niveau donné d'altération des paramètres de structure ou de fonction artérielle pour un individu dans une population donnée. Nous connaissons alors le véritable apport de ces mesures non invasives à la détection des sujets à haut risque ischémique, et le rôle qu'elles peuvent jouer dans les orientations thérapeutiques préventives des sujets présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Enfin, bien que différents médicaments à tropisme cardio-vasculaire aient montré, en aiguë ou sur une courte période, leur efficacité quant à l'amélioration de la distensibilité artérielle (comme par exemple les dérivés nitrés, les antagonistes calciques ou encore les inhibiteurs de l'enzyme de conversion), il reste à déterminer, sur le long terme, l'effet des différentes drogues agissant sur le mur artériel (statines, différentes classes d'anti-hypertenseurs, hormones substitutives de la ménopause...) sur les paramètres de structure ou de fonction artérielles, en association à leur effet sur l'incidence des événements cardio-vasculaires. Dans le cadre d'essais thérapeutiques,

le critère « rigidité artérielle » pourrait alors se révéler être un critère intermédiaire de jugement plus pertinent que le simple niveau d'un unique facteur de risque comme la pression artérielle, car lié plus étroitement à la survenue des événements cardio-vasculaires.

CONCLUSION

Différentes données de la littérature médicale laissent penser que des paramètres de structure ou de fonction artérielles mesurés simplement, comme la rigidité artérielle, pourraient être étroitement liés au niveau de risque cardio-vasculaire individuel. Ils se révéleraient alors de meilleurs prédicteurs de survenue d'événement cardio-vasculaire que le niveau d'un facteur de risque comme la pression artérielle ou la cholestérolémie. La vitesse de propagation de l'onde de pouls carotido-fémorale mesure la distensibilité volumique aortique et est un indice qui reflète la rigidité artérielle systémique. Cette mesure simple, rapide et non invasive pourrait aider à la détection des sujets à haut risque ischémique, et aider le clinicien dans les orientations thérapeutiques préventives des sujets présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Manuscrit extrait du volume des Entretiens de Bichat « Médecine » 1998.

RÉFÉRENCES

1. Collins R., Peto R., Mac Mahon S., Hebert P., Fiebach N.H., Eberlein K.A., Godwin J., Qizilbash N., Taylor J.O., Hennekens C.H. — Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990, 335, 827-838.
2. Safar M.E., Frohlich E.D. — The arterial system in hypertension: A prospective view. *Hypertension*, 1995, 26, 10-14.
3. Asmar R., Benetos A., Topouchian G., Laurent P., Pannier B., Brisac A.M., Target R., Levy B.I. — Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*, 1995, 26, 485-490.
4. Anderson K.M., Odell P.M., Wilson P.W.F., Kannel W.B. — Cardiovascular disease risk profiles. *Am. Heart. J.*, 1991, 121, 293-298.
5. Darne B., Girerd X., Safar M., Cambien F., Guize L. — Pulsatile versus steady component of blood pressure. A cross-sectional and prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*, 1989, 13, 392-400.
6. Blacher J., Asmar R., Djane S., London G., Safar N. — Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*, 1999 (in press).

