

Université de Montréal

Étude CVCED- Évaluation de la contribution de la fonction endothéliale
aux mesures de rigidité artérielle chez des sujets sains, des sujets avec facteurs de risque
d'athérosclérose, et des sujets avec maladie coronarienne documentée

Par

Anil Nigam MD, FRCPC

Programme de Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences biomédicales
option 70, mémoire sous forme d'article

novembre, 2001

© Anil Nigam, 2001



W
4
U58
2002
v.077

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Étude CVCED- Évaluation de la contribution de la fonction endothéliale
aux mesures de rigidité artérielle chez des sujets sains, des sujets avec facteurs de risque
d'athérosclérose, et des sujets avec maladie coronarienne documentée

présenté par :

Anil Nigam

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Clément Dassa

président-rapporteur

Dr Jean Lambert

directeur de recherche

Dr Jean-Claude Tardif

codirecteur

Dr Raymond Cartier

membre du jury

Résumé

Introduction—La dysfonction endothéliale et la rigidité prononcée des artères de gros calibre sont deux phénomènes présents chez les individus ayant des facteurs de risque pour la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) ainsi que chez ceux ayant une MCAS documentée. Nous avons tenté d'évaluer la relation qui existe entre ces phénomènes en utilisant des techniques non-invasives.

Méthodologie et résultats—La dilatation artérielle médiée par l'endothélium fut évaluée par échographie brachiale à haute résolution. La rigidité artérielle quant à elle a été évaluée par tonométrie. Après ajustement pour l'âge et les différences intergroupes, la fonction endothéliale a démontré des corrélations statistiquement significatives avec plusieurs mesures de rigidité artérielle.

Conclusions— Les mesures de rigidité artérielle corrèlent avec celles de la fonction endothéliale. La dysfonction endothéliale pourrait contribuer à la rigidité des gros vaisseaux de conductance via une modulation anormale du tonus vasomoteur, et pourrait également expliquer pourquoi un différentiel de tension systolo-diastolique élevé représente un nouveau facteur de risque cardiovasculaire.

Mots clés : fonction endothéliale □ distensibilité artérielle □ maladie coronarienne □ vaisseaux de conductance □ aorte □ artères

Abstract

Background— Endothelial dysfunction and large artery stiffness occur in patients with risk factors for coronary artery disease (CAD) and in those with established CAD. We sought to evaluate the relationship between endothelial function and large conduit vessel distensibility using non-invasive techniques.

Methods and Results— Endothelium-dependent dilatation was evaluated via flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery using high-resolution ultrasound. Large artery stiffness was assessed using tonometry. After adjusting for age and inter-group differences, correlations between several measures of arterial stiffness and endothelial function were observed including pulse pressure and proximal aortic compliance.

Conclusions— Measures of arterial stiffness correlate significantly with those of endothelial function. Endothelial dysfunction may contribute to large conduit vessel stiffness through abnormal modulation of vasomotor tone, and may explain why elevated pulse pressure is a new cardiovascular risk factor.

Key Words: arteries □ aorta □ endothelial function □ coronary disease □ arterial stiffness □ conduit vessels

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations.....	1
Remerciements.....	2
Chapitre 1 : Introduction.....	3
Chapitre 2 : Manuscrit « <i>Clinical Evaluation of the Relationship Between Conduit Vessel Stiffness and Endothelial Function</i> ».....	18
Chapitre 3 : Conclusion.....	42

Liste des abréviations

Les principales abréviations utilisées dans ce texte sont :

- AT-II : Angiotensine-II
- IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- MCAS : Maladie cardiaque athérosclérotique
- ON : Oxyde nitrique

- ACE : Angiotensin converting enzyme
- AT-II : Angiotensin-II
- CAD : Coronary artery disease
- CHF : Congestive heart failure
- FMD : Flow-mediated dilatation
- NTG : Nitroglycerin
- PWV : Pulse-wave velocity

Remerciements

J'aimerais remercier le Docteur Marie-Josée Dubois de son aide essentielle sans laquelle la traduction de ce mémoire n'aurait pas été possible. J'aimerais aussi remercier les Docteurs Tardif, Lambert et Mitchell de leur appui tout au long de cette étude.

Chapitre 1. Introduction

Dans le domaine de la recherche cardiovasculaire, une attention considérable a été consacrée à l'étude des artérioles et des vaisseaux de résistance pour expliquer les différents mécanismes physiopathologiques responsables du développement des maladies cardiaques. Par exemple, en défaillance cardiaque, on retrouve une stimulation neuroendocrinienne associée à des résistances artériolaires élevées via différentes voies, ce qui amène une impédance élevée lors de l'éjection de sang du ventricule gauche. Cette augmentation de la post-charge diminue nécessairement le débit cardiaque. Plusieurs classes de médicaments sont maintenant utilisées pour contrer ces mécanismes neuroendocriniens maladaptatifs, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les bêta-bloquants. Maintenant, nous commençons à évaluer avec plus d'attention le rôle que peuvent jouer les gros vaisseaux artériels tels que l'aorte et les vaisseaux brachiocéphaliques dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires, y compris la défaillance cardiaque, l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS). On pense qu'une augmentation de la rigidité des gros vaisseaux de conductance, par différents mécanismes, pourrait revêtir une importance considérable dans le développement de ces conditions. Un des mécanismes potentiels par lequel la rigidité des artères de gros calibre peut être augmentée serait la dysfonction endothéliale. Tel qu'il sera discuté davantage dans le texte, le terme « rigidité » est privilégié pour décrire les propriétés viscoélastiques des artères, en opposition à d'autres termes y compris la compliance, qui dénote spécifiquement la relation pression-volume ou pression-aire

dans un système de capacitance fermé. La compliance ne représente qu'un modèle pour décrire la rigidité artérielle, indépendamment des autres modèles et modes qui existent pour décrire et mesurer ce phénomène.

Il est maintenant démontré que la dysfonction endothéliale est directement reliée à une production altérée ou diminuée de l'oxyde nitrique par les cellules endothéliales (1,2). En 1980, Furchgott fut le premier à démontrer la nature paracrine des cellules endothéliales et le rôle obligatoire de l'oxyde nitrique dans le contrôle du tonus vasomoteur artériel (3). Dans son expérience, des anneaux artériels pré-contractés provenant de l'aorte du lapin furent utilisés, et une relaxation musculaire de ces anneaux a été notée en présence d'acétylcholine. Cependant, après avoir enlevé la couche endothéliale, aucune relaxation musculaire ne fut notée. Les auteurs ont donc conclu que l'endothélium sécrétait une substance qu'ils ont nommée « EDRF-endothelium derived relaxation factor » (facteur de relaxation dérivé de l'endothélium). Cette dernière est maintenant reconnue comme étant de l'oxyde nitrique (ON) (4).

Chez l'humain, l'endothélium joue un rôle important dans le contrôle du tonus vasomoteur des vaisseaux de conductance de petit et moyen calibres. Joannides et al. (5), en utilisant des sujets sains, ont démontré l'absence d'augmentation du débit artériel ou du diamètre artériel au niveau de l'artère radiale, suite à une occlusion artérielle transitoire réalisée en présence de l'inhibiteur de synthétase de l'oxyde nitrique N-g-monomethyl-L-arginine (L-NMMA). Liao et al. (6) ont comparé la vasodilatation médiée par flot - « flow-mediated dilatation » - de l'artère fémorale superficielle chez

des sujets avec et sans maladie vasculaire périphérique. Pendant l'hyperhémie réactive, ils ont noté une accélération du flot chez ceux ayant une athérosclérose périphérique, mais celle-ci ne fut pas accompagnée de la réponse vasodilatatrice normale qui était présente dans le groupe témoin. Ramsey et al. (7) ont comparé la distensibilité artérielle médiée par l'endothélium - « endothelium-dependent arterial distensibility » - au niveau des artères iliaques et brachiales de neuf sujets témoins avec neuf patients ayant une cardiopathie dilatée. L'étude a démontré que la rigidité artérielle était diminuée par l'administration d'acétylcholine, accompagnée d'une réponse hyperhémique normale de l'artère brachiale chez les sujets sains seulement. La réponse aux nitrates et à l'adénosine s'est révélée normale chez les deux groupes, indiquant que les patients ayant une défaillance cardiaque souffraient d'une altération de la rigidité artérielle médiée par l'endothélium. Arcaro et al. (8) ont démontré la présence d'une dysfonction endothéliale associée à une augmentation de la rigidité des artères fémorales et carotides dans le contexte d'une hypercholestérolémie. Des études animales, dans le contexte de la défaillance cardiaque, aident aussi à supporter le concept d'une relation importante entre la dysfonction endothéliale et une vasodilatation anormale au niveau des vaisseaux de conductance (9-11).

Les connaissances actuelles en recherche cardiovasculaire suggèrent que la dysfonction endothéliale représente le précurseur de l'athérosclérose au niveau des coronaires ainsi que de l'arbre artériel en général. Elle est présente chez les patients ayant une MCAS documentée, ainsi que chez les individus ayant des artères coronariennes angiographiquement normales en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque tels

que l'âge avancé, l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie (1,12-14). La fonction endothéliale peut être mesurée de différentes façons, soit par une évaluation invasive du tonus vasomoteur coronarien par infusion d'acétylcholine, soit de manière non-invasive en évaluant la réponse vasomotrice brachiale à l'hyperhémie par échographie brachiale à haute résolution (1). Classiquement, la présence d'une dysfonction endothéliale va produire une vasoconstriction paradoxale des coronaires en réponse à une infusion d'acétylcholine. Les manifestations cliniques de la dysfonction endothéliale peuvent être reliées au vasospasme coronarien pur ou à l'athérosclérose elle-même, c'est-à-dire à la maladie coronarienne stable ou instable. Il est important de noter que cette dysfonction endothéliale se manifeste au niveau des petits vaisseaux de conductance. Au niveau de l'artère brachiale avec la technique d'échographie à haute résolution, cette dysfonction se manifeste par un faible degré d'hyperhémie réactive et de dilatation médiée par flot -« flow-mediated dilatation » - suite à une occlusion artérielle transitoire. Anderson et al. ont démontré la corrélation qui existe entre la dysfonction endothéliale coronarienne et la dysfonction endothéliale brachiale, permettant la validation de cette dernière technique (1).

L'endothélium représente non seulement la couche intérieure des artères coronaires, mais aussi des autres vaisseaux de conductance, y compris les artères carotides, fémorales et l'aorte. En conséquence, la présence d'une dysfonction endothéliale devrait aussi affecter ces vaisseaux d'une certaine manière, que nous connaissions ou non la manifestation clinique d'un tel phénomène, si en effet il existe. Une manifestation clinique potentielle d'une dysfonction endothéliale impliquant les gros vaisseaux

artériels serait une rigidité artérielle élevée. Les gros vaisseaux de conductance possèdent une composante musculaire importante qui est partiellement sous le contrôle de l'endothélium. Un endommagement de la couche endothéliale pourrait donc potentiellement altérer le tonus vasomoteur et produire une augmentation de la rigidité artérielle. Ceci pourrait représenter une modification *fonctionnelle* de la paroi artérielle, et non structurale. Il y a actuellement une quantité considérable de preuves circonstancielles témoignant d'une association entre la rigidité artérielle élevée des gros vaisseaux et la dysfonction endothéliale au niveau des coronaires. Lax, Feinberg et Cohen (15,16) ont démontré des modifications de la courbe du différentiel de tension systolo-diastolique - « pulse pressure wave contour » - chez des individus ayant une athérosclérose documentée. Ils ont aussi observé des changements semblables chez des individus âgés, des hypertendus ainsi que chez des sujets sains, suite à l'administration de noradrénaline (15,16). Ils ont expliqué leurs trouvailles par une rigidité artérielle élevée chez les sujets ayant un âge avancé ou une maladie athérosclérotique, et par un tonus vasculaire élevé chez ceux ayant reçu de la noradrénaline. Les mêmes auteurs ont subséquemment démontré des changements semblables chez de jeunes patients diabétiques sans histoire d'athérosclérose, ainsi que chez des sujets sains avec une histoire familiale positive de diabète (17). Woolam et al. (18), en 1962, ont publié un article semblable comparant la vitesse de transmission du pouls artériel - « pulse-wave velocity » - chez des sujets sains et chez des sujets diabétiques sans histoire d'hypertension artérielle ni d'athérosclérose. L'étude démontrait une vitesse de transmission élevée (témoignant d'une rigidité artérielle importante) chez les diabétiques comparés aux non diabétiques. Il est important de noter que ces différences

ont été observées dans tous les groupes d'âge, de 4 à 75 ans. Les auteurs en ont conclu que l'augmentation de la vitesse du pouls artériel chez les diabétiques reflétait une athérosclérose naissante, devenant ainsi un marqueur du développement éventuel d'une maladie vasculaire clinique. D'autres études subséquentes ont aussi révélé une augmentation de la vitesse de transmission de l'onde artérielle chez des patients ayant une maladie athérosclérotique documentée (19,20). Hirai et al. (21) ainsi que Stefanidis et al. (22) ont trouvé une corrélation positive entre le degré de rigidité artérielle et l'étendue de la maladie coronarienne.

Tel que mentionné précédemment, une dysfonction endothéliale peut être détectée chez des individus ayant des coronaires angiographiquement normales mais qui présentent des facteurs de risque de MCAS (1,12-14). Un phénomène semblable existe par lequel on peut observer une rigidité artérielle élevée des gros vaisseaux de conductance concomitamment à de facteurs de risque de MCAS mais en l'absence de maladie athérosclérotique clinique. Comme il a été noté ci-haut, ce phénomène fut initialement remarqué dans les premières études auxquelles participaient des patients diabétiques et hypertendus (15-17). Dans une étude plus récente, Riley et al. (23) ont démontré une rigidité artérielle carotidienne élevée chez des adolescents ayant des niveaux de tension artérielle systolique et des niveaux de cholestérol élevés. Dans cette même étude on a aussi observé une rigidité carotidienne élevée chez les sujets ayant une histoire familiale positive d'infarctus du myocarde ou de diabète. Kupari et al. (24) ont démontré une association entre la rigidité de l'aorte thoracique et la tension artérielle, la quantité d'exercice physique et les taux sériques d'insuline.

Plusieurs classes de médicaments se sont révélés efficaces pour améliorer la fonction endothéliale, notamment le remplacement hormonal avec œstrogènes, les statines et les IECA (25-27). Ils se sont tous avérés bénéfiques pour réduire la rigidité artérielle (28-31), les IECA étant les plus prometteurs. Dans une étude placebo contrôlée avec plan chassé-croisé évaluant les effets immédiats de l'IECA quinapril dans une population hypertendue, la rigidité de l'aorte a été diminuée indépendamment des effets sur la tension artérielle, témoignant ainsi d'un effet direct sur la paroi artérielle (30). L'utilisation du périndopril, dans un essai en simple insu d'une durée de 3 mois chez des patients hypertendus a résulté en une diminution de la rigidité artérielle au niveau de l'artère brachiale, laquelle était indépendante de la tension artérielle, ce qui suggère encore une fois un impact direct sur la paroi artérielle (31). Shige et al. (29), dans une étude placebo contrôlée, ont évalué l'effet de la simvastatine sur la rigidité de l'aorte et des artères fémorales. Ils ont noté une diminution de la rigidité artérielle seulement au niveau des artères fémorales, et ont avancé qu'il s'agissait potentiellement d'une plus grande contribution du tonus musculaire (et de ses déterminants, incluant la fonction endothéliale) à la rigidité de l'artère fémorale comparée à l'aorte. Malgré le fait que ces études n'ont pas tenté de définir la relation qui existe entre la fonction endothéliale et la rigidité artérielle, certaines ont suggéré qu'un assouplissement des parois artérielles pourrait possiblement être dû à une amélioration de la fonction endothéliale (28,29).

La fonction principale des vaisseaux artériels de conductance est le passage non-restreint du volume sanguin, témoignant ainsi d'un système travaillant sans gradient de pression significatif. Ceci est en contraste avec les vaisseaux de résistance où, par

définition, il y a opposition au flot sanguin, ce qui crée un gradient de pression pour le maintien d'une certaine pression artérielle. D'ailleurs, un des plus importants déterminants de la pression artérielle moyenne est la résistance vasculaire systémique, qui dépend largement des vaisseaux de résistance (32). Les vaisseaux de conductance et de résistance sont faciles à distinguer par leur diamètre transverse ainsi que leur contenu en élastine et en tissu musculaire lisse. Chez l'humain, il s'agit des artérioles et capillaires qui jouent le rôle de vaisseaux de résistance, présentant respectivement des diamètres de l'ordre de 20-200 μm et 5-7 μm , et peu ou pas d'élastine ni de muscle lisse (33). En contraste, les artères musculaires et élastiques qui jouent le rôle de vaisseaux de conductance ont des diamètres transverses ≥ 0.1 cm, et possèdent des quantités plus importantes de tissu musculaire et élastique (33).

La pertinence clinique de la rigidité élevée des gros vaisseaux de conductance comme phénomène physiopathologique nécessite une réévaluation. Premièrement, il est important de bien comprendre les concepts et la terminologie utilisée pour décrire les propriétés viscoélastiques du système artériel. Le terme « rigidité artérielle », de l'anglais « arterial stiffness », est un terme général qui englobe un ensemble de modèles et de mécanismes pour décrire les propriétés viscoélastiques d'une artère ou d'un réseau artériel. Les déterminants de la rigidité artérielle peuvent être divisés en deux grandes catégories : celle des modifiables et celle des non-modifiables(34). Les déterminants non-modifiables sont reliés à des facteurs anthropométriques tels que l'âge, le sexe et la taille. Avec le vieillissement, il y a dégénérescence et perte d'élastine au niveau de la paroi artérielle, ce qui se manifeste par une augmentation de la rigidité structurale de

l'aorte. La taille est aussi reconnue comme un paramètre pouvant modifier certaines mesures de rigidité artérielle et peut donc expliquer en partie la différence notée entre les sexes, les hommes ayant des aortes plus rigides que les femmes (34). Les déterminants modifiables, quant à eux, sont plutôt reliés aux conditions de charge « loading conditions » du réseau artériel (volume sanguin, tension artérielle) ainsi qu'au tonus vasomoteur. Le tonus vasomoteur lui-même, représentant un déterminant dynamique ou fonctionnel, est certainement sous l'influence de plusieurs facteurs, y compris une modulation du tonus musculaire lisse médiée par le système nerveux autonome. Que la dysfonction endothéliale, en présence de facteurs de risque cardiovasculaires ou de l'athérosclérose, puisse constituer un autre mécanisme de modulation du tonus vasomoteur des artères de gros calibre, représente tout l'intérêt du travail actuel.

Non seulement existe-il plusieurs déterminants de la rigidité artérielle, mais il existe aussi plusieurs modèles pour la quantifier, reflétant différents principes physiques. Malheureusement, il y a confusion dans la littérature au sujet de la terminologie utilisée pour décrire ces différents modèles, les termes étant souvent utilisés de façon interchangeable. L'usage approprié de la terminologie existante est d'autant plus important que les instruments non-invasifs couramment utilisés pour décrire le phénomène de rigidité artérielle emploient des techniques qui reflètent ces différents principes physiques. En conséquence, une analyse approfondie de la rigidité d'une artère est souvent exprimée selon plusieurs paramètres, basés sur quelques modèles ou principes physiques. Ces instruments non-invasifs utilisent en général la méthode de

tonométrie. Cette méthode est basée sur l'analyse du contour du pouls artériel, et implique l'application d'une sonde manométrique sur la surface de l'artère pour évaluer la morphologie du pouls artériel en question. Les différentes analyses du contour de l'onde artérielle peuvent ensuite nous renseigner sur le degré de rigidité artérielle. Le moyen le plus simple et le plus fréquemment employé pour décrire le phénomène de rigidité est une mesure de la compliance artérielle. Malgré l'emploi générique de ce terme, la compliance dénote spécifiquement la relation pression-volume ou pression-aire, en termes absolus, d'un système fermé de capacitance (35). Prenons maintenant cette simple équation de compliance selon un modèle (pression-volume) Windkessel : $C = VE/DP$, où VE représente le volume d'éjection ventriculaire gauche et DP le différentiel de pression systolo-diastolique (34). L'augmentation du différentiel de pression qu'on observe chez certains jeunes est reliée à un volume d'éjection élevé, alors que chez les individus plus âgés, cette anomalie est due à une diminution de la compliance (34). La distensibilité est cependant un terme relatif, décrivant le pourcentage de changement de l'aire associée à un changement de pression donné, et qui représente la description préférée de la compliance lorsqu'il y a comparaison d'artères de différents diamètres (35).

Un autre modèle décrivant les propriétés viscoélastiques du réseau artériel est le modèle oscillatoire. Un modèle d'oscillation ou de propagation se concentre sur l'analyse des caractéristiques de transmission d'une onde volémique à travers un conduit. Une des propriétés intrinsèques du système artériel, adhérant à ce modèle et en lien avec son élasticité, est la réflexion des ondes artérielles, « wave reflection ». Ce phénomène de

réflexion se produit partout dans le réseau artériel, mais plus particulièrement au niveau du site d'origine des branches et au niveau de l'aorte distale. Une fraction de l'onde du pouls artériel qui se propage de façon antérograde suite à l'éjection ventriculaire gauche, est reflétée de façon rétrograde, et s'additionne à l'onde antérograde subséquente. Les ondes antérogades et rétrogrades sont déterminées, à la base, par la fréquence, la distance jusqu'au ventricule gauche et par les propriétés mécaniques de la paroi artérielle (34). Le phénomène d' « Augmentation » (terme anglophone) de la tension systolique centrale ainsi que celui du différentiel de pression systolo-diastolique représentent la superposition de l'onde rétrograde sur l'onde antérograde générée par l'éjection ventriculaire. Souvent cette onde est visible sur la courbe de pression aortique comme une inflexion (34). Cette « Augmentation » est en général décrite comme le pourcentage d'amplification de la tension systolique centrale dépassant la tension générée par l'éjection ventriculaire gauche seule. Le différentiel de pression systolo-diastolique est donc dépendant de l'éjection de sang du ventricule gauche ainsi que des propriétés mécaniques de la paroi artérielle, lesquels déterminent les caractéristiques de distensibilité et de transmission du système artériel (34). L' « Augmentation » pathologique du différentiel de pression, telle qu'on l'observe avec le vieillissement, est en grande partie due à une diminution de la distensibilité de l'aorte *proximale* (34). Dans de telles circonstances, il y a réflexion prématurée de l'onde rétrograde, avec une hausse de la sommation des ondes antérogades et rétrogrades pendant l'éjection ventriculaire. La conséquence en est un phénomène d'« Augmentation » encore plus prononcé, qui se manifeste par une élévation de la tension centrale systolique et une diminution modeste de la tension diastolique, avec pour résultat une augmentation du

différentiel de tension (34). Une élévation de la tension systolique centrale, via ce phénomène, cause une augmentation de la post-charge. En d'autres termes, l'éjection de sang du ventricule gauche est inhibée à cause de la tension centrale systolique élevée. L'élévation de la post-charge augmente le travail que le cœur doit effectuer pour éjecter le sang dans le système circulatoire, ce qui représente l'un des déterminants de la consommation d'oxygène myocardique (36). Une diminution de la tension diastolique amène une diminution de la perfusion coronarienne. On peut alors apprécier l'importance que peut avoir le phénomène de rigidité artérielle dans différents contextes cliniques. Par exemple, une rigidité artérielle élevée peut être en partie responsable du développement et de la progression de l'hypertension systolique isolée (34,37). Une rigidité artérielle élevée pourrait aussi jouer un rôle dans l'exacerbation de la défaillance cardiaque congestive. La défaillance cardiaque due à une dysfonction ventriculaire gauche diminue en général le débit cardiaque. Ceci est non seulement causé par la dysfonction ventriculaire elle-même, mais aussi par une post-charge élevée. Celle-ci reflète l'activation de différents mécanismes neurohormonaux compensateurs au niveau des vaisseaux périphériques de résistance, dans une tentative de maintenir une tension artérielle acceptable. Le rôle que joue la rigidité artérielle dans l'exacerbation de la défaillance cardiaque par le mécanisme de post-charge élevée n'a cependant reçu que peu d'attention et mérite une étude plus approfondie. La maladie coronarienne athérosclérotique pourrait être une autre cible potentielle des effets délétères d'une augmentation de la rigidité des gros vaisseaux artériels. Des patients ayant des sténoses significatives au niveau des coronaires pourraient souffrir d'une exacerbation de leur ischémie myocardique par une diminution de la perfusion coronarienne (due à la tension

diastolique diminuée), ainsi que par une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique qu'occasionne une post-charge élevée. En effet, Watanabe et al. (38) ont démontré dans le modèle canin qu'une diminution de la distensibilité de l'aorte aggrave le degré d'ischémie sous-endocardique chez les animaux ayant des sténoses coronariennes significatives. L'intérêt croissant de la contre-pulsion externe dans le traitement de l'angine de poitrine réfractaire (39) pourrait être particulièrement utile chez les patients ayant des artères très rigides, car elle pourrait aider à contrer ce phénomène.

Le différentiel de tension systolo-diastolique élevé ainsi que l'hypertension systolique sont des marqueurs connus de maladie cardiovasculaire (34,37,40-43). Benetos et al. (41) dans leur étude chez plus de 19 000 mâles âgés de 40 à 69 ans, ont démontré qu'un différentiel élargi était un facteur de prédiction indépendant significatif de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire, et surtout de maladie coronarienne. Le Boston Veteran's Administration Study, recelant des bénévoles mâles sains âgés de 21 à 80 ans, a démontré que le différentiel de tension est un facteur de prédiction de mortalité cardiovasculaire (42). Dans l'étude SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) impliquant des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche et dont la plupart avaient aussi une maladie coronarienne, il a été démontré que le différentiel systolo-diastolique mesuré par sphygmomanomètre est un facteur de prédiction de mortalité totale et de mortalité cardiovasculaire dans les analyses multivariées (43). On pourrait émettre l'hypothèse que les mesures de la distensibilité artérielle sont importantes justement parce qu'elles représentent différentes manifestations de la dysfonction

endothéliale, cette fois-ci impliquant l'arbre artériel d'une façon plus généralisée. L'hypothèse alternative soulève la possibilité qu'une rigidité artérielle importante pourrait *causer* la dysfonction endothéliale. Une augmentation de la rigidité artérielle provenant d'autres sources, en modifiant les forces hémodynamiques et en provoquant un flot sanguin turbulent et une élévation du différentiel de tension, pourrait secondairement provoquer un endommagement et une dysfonction de la couche endothéliale sous-jacente (44,45). En effet, dans un modèle expérimental, la présence d'un différentiel de tension élevé était capable de supprimer la relaxation vasculaire médiée par l'acétylcholine, « acetylcholine-induced vascular relaxation ». De ce fait, une rigidité artérielle significative pourrait être responsable du développement d'une forme diffuse de dysfonction endothéliale ou alternativement, elle pourrait être une autre manifestation de celle-là.

En résumé, on constate que l'endothélium est impliqué dans le contrôle du tonus vasomoteur des petits vaisseaux artériels de conductance, y compris les coronaires. La dysfonction endothéliale s'observe chez les patients qui possèdent des facteurs de risque de maladie coronarienne, et on croit qu'il s'agit là du précurseur de l'athérosclérose. Il y a actuellement beaucoup de preuves circonstancielles qui aident à relier le phénomène de rigidité élevée des gros vaisseaux à la dysfonction endothéliale qu'on retrouve au niveau des coronaires, suggérant que cette rigidité artérielle soit peut-être en partie une autre manifestation de la dysfonction endothéliale.

Le but de cette étude pilote était de mieux comprendre la relation qui existe entre le phénomène de la rigidité artérielle et la fonction endothéliale. Plus spécifiquement, nous

avons voulu examiner les corrélations qui existent entre les mesures de rigidité artérielle et de fonction endothéliale en utilisant des techniques non-invasives. Brièvement, nous avons utilisé trois groupes de sujets : (i) sujets sains sans facteurs de risques cardiovasculaires et sans MCAS; (ii) sujets possédant seulement des facteurs de risque mais sans MCAS; et (iii) des patients ayant une MCAS documentée. Tous les sujets ont subi une évaluation de la fonction endothéliale au niveau de l'artère brachiale à l'aide de la technique d'échographie brachiale à haute résolution. Les paramètres de rigidité artérielle ont été mesurés avec la technique de tonométrie. Nous avons ensuite étudié les corrélations bivariées qui existaient entre les différents paramètres de rigidité artérielle et la fonction endothéliale, dans une tentative de quantifier la contribution de la dysfonction endothéliale aux mesures de rigidité artérielle. Une explication plus détaillée est incluse dans le manuscrit qui se trouve au chapitre suivant.

Ce manuscrit intitulé « Clinical Evaluation of the Relationship Between Conduit Vessel Stiffness and Endothelial Function », représente le travail principal de ce mémoire de maîtrise et fut écrit par le Docteur Anil Nigam sous la supervision des Docteurs Tardif, Lambert et Mitchell. L'étude clinique aboutissant à ce manuscrit fut complétée dans le laboratoire échographique du Docteur Tardif alors que le Docteur Nigam terminait sa résidence en cardiologie et son fellowship en cardiologie préventive à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les analyses statistiques ont été complétées par le Docteur Nigam sous la supervision du Docteur Lambert. Le Docteur Mitchell a contribué à ce projet de son expertise dans le domaine de la rigidité vasculaire et de sa quantification à l'aide d'une technique non-invasive qu'il a mis au point.

Chapitre 2. Manuscrit

**Clinical Evaluation of the Relationship Between
Conduit Vessel Stiffness and Endothelial Function**

Anil Nigam, MD; Gary F. Mitchell, MD; Jean Lambert, PhD;
Jean-Claude Tardif, MD

Short Title: Nigam - Conduit Vessels and the Endothelium

Word Count:

From the Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec (A.N., J.L., J.-C.T.), and
Cardiovascular Engineering Inc., Holliston, MA (G.F.M.).

Correspondence to Gary F. Mitchell, MD, Cardiovascular Engineering Inc., 327
Fiske Street, Holliston, MA, 01746. Tel: (508) 429-5757; Fax: (508) 429-3840. E-mail
GaryFMitchell@mindspring.com; or Jean-Claude Tardif, MD, Montreal Heart Institute,
5000 Belanger Street East, Montreal, Quebec, Canada, H1T 1C8.

Address for reprints: Jean-Claude Tardif, MD, Montreal Heart Institute, 5000
Belanger Street East, Montreal, Quebec, Canada, H1T 1C8. Tel: (514) 376-3330; ext:
3564, Fax: (514) 593-2500; E-mail: tardifjc@icm.umontreal.ca

Abstract

Background— Endothelial dysfunction is believed to be the precursor of atherosclerosis, occurring in patients with risk factors for coronary artery disease (CAD) and in those with established CAD. Stiffness of the large systemic conduit arteries also increases in patients with risk factors for CAD and in those with established atherosclerosis. We sought to evaluate the relationship between endothelial function and large conduit vessel distensibility in normal subjects, in patients with documented stable CAD, and in individuals demonstrating only uncontrolled or untreated risk factors but no overt atherosclerosis.

Methods and Results— Ten healthy subjects, 12 subjects with ≥ 1 uncontrolled CAD risk factor and 10 patients with documented CAD underwent testing of endothelial function and arterial stiffness. Endothelium-dependent dilatation was evaluated via flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery using high-resolution ultrasound. Large artery stiffness was assessed using tonometry. After adjusting for age and inter-group differences, percent FMD showed statistically significant correlations with several measures of arterial stiffness, including central pulse pressure ($r=-0.457$; $P=0.019$), central systolic pressure ($r=-0.442$; $P=0.024$), peripheral pulse pressure ($r=-0.393$; $P=0.039$), peripheral systolic pressure ($r=-0.398$; $P=0.036$) and proximal aortic compliance ($r=0.390$; $P=0.049$).

Conclusions— Measures of arterial stiffness correlate significantly with those of endothelial function. Endothelial dysfunction may contribute to large conduit vessel stiffness through abnormal modulation of vasomotor tone, and may explain why elevated pulse pressure is a new cardiovascular risk factor.

Key Words: arteries □ aorta □ endothelial function □ coronary disease □ elasticity

Condensed Abstract

Endothelial dysfunction and large artery stiffness occur in patients with risk factors for coronary artery disease (CAD) and in those with established CAD. We sought to evaluate the relationship between measures of endothelial function and large conduit vessel stiffness using non-invasive techniques. Correlations between several measures of arterial stiffness and endothelial function were observed including pulse pressure and proximal aortic compliance, suggesting that endothelial dysfunction may manifest itself in large arteries as an increase in stiffness. This may be the basis for the increased cardiovascular risk associated with elevated pulse pressure.

Endothelial dysfunction is believed to be the precursor of atherosclerosis in coronary arteries and in the arterial tree in general. It is present not only in individuals with overt coronary artery disease (CAD), but also in patients with angiographically normal coronaries having risk factors for atherosclerosis.¹⁻⁴ Endothelial dysfunction may also affect the properties of the large conduit vessels. One possible manifestation of endothelial dysfunction involving the large conduit arteries could be increased arterial stiffness. Indeed, heart failure is associated with impaired flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery indicative of endothelial dysfunction and abnormal modulation of arterial stiffness.⁵ Increased conduit vessel stiffness has been shown to occur in individuals with clinical evidence of atherosclerosis,⁶⁻¹¹ and in individuals without evidence of overt atherosclerosis but with risk factors for CAD, including diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, and a positive family history for either CAD or its risk factors,^{6,7, 12-15} all of which are also associated with abnormal endothelial function.

The purpose of the present study is to evaluate the relationship between endothelial function measured at the level of the brachial artery and large conduit vessel stiffness, using non-invasive techniques, in normal healthy subjects, in individuals with documented stable CAD, and in individuals demonstrating only uncontrolled or untreated risk factors but no overt CAD.

Material and Methods

Study Population

A total of 32 men were recruited and divided into 3 distinct groups. One group was comprised of 10 “healthy” subjects without evidence of CAD or risk factors (group I). Twelve subjects with ≥ 1 uncontrolled risk factors and no documented CAD were included in the “risk factor group” (group II). Ten patients were included in the “CAD group”, constituted of individuals with documented CAD and ≥ 1 uncontrolled or untreated risk factor (group III).

Risk factors considered were diabetes, hypertension, active smoking and hypercholesterolemia. Uncontrolled diabetes was defined as a prior diagnosis of diabetes along with a fasting serum glucose >7.1 mmol/L and an HbA1c level >0.060 . Uncontrolled hypertension was defined as a prior diagnosis of hypertension with blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg. Active smoking was defined as smoking ≥ 1 cigarette, cigar or pipe per day. Uncontrolled hypercholesterolemia was defined as total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L or LDL-cholesterol ≥ 4.2 mmol/L or total /HDL-cholesterol ratio ≥ 4.7 . Patients with documented CAD were defined as having a prior myocardial infarction (by history, ECG and/or enzyme criteria) or angiographic evidence of atherosclerosis.

Patients were eligible if they were males ≥ 18 years of age. Exclusion criteria included female sex, statin use, recent unstable coronary syndrome, left ventricular (LV) dysfunction (ejection fraction $<50\%$), bilateral carotid bruits and reduced peripheral pulses. Premenopausal females were excluded to avoid potential problems with variations in endothelial function related to the menstrual cycle.¹⁶ Postmenopausal females were excluded due to the potential beneficial effects of exogenous estrogens on

endothelial function.¹⁷ Statins were disallowed due to their potential ability to improve endothelial function.¹⁸ The study protocol was approved by the local Ethics Committee. All procedures followed were in accordance with institutional guidelines and all patients provided written informed consent.

Study Protocol

Large Artery Stiffness Study

The examinations were performed early in the morning in a quiet, dimly-lit room.¹⁹ Patients were in a fasting state, did not use tobacco on the morning of the evaluation, and were resting in the supine position following ≥ 10 minutes of rest. All drugs were withheld on the morning of the study. Using a semi-automated device, blood pressure was obtained 3 to 5 times at 2-minute intervals with a goal of obtaining 3 sequential readings that agreed to ≤ 5 mm Hg for systolic and diastolic pressures. Arterial tonometry and simultaneous ECG recordings were obtained sequentially from the brachial, radial, femoral and carotid arteries using a custom pulse transducer device. Next, the patient was placed in the left lateral decubitus position and echocardiographic images of the LV outflow tract were obtained from the parasternal long axis view. This was followed by simultaneous tonometry of the carotid artery and pulsed Doppler of the LV outflow tract from an apical 5-chamber view. Finally, the body surface distances from the suprasternal notch to the brachial (SSN-B), radial (SSN-R), femoral (SSN-F) and carotid (SSN-C) recording sites were measured. All data was digitized during the primary acquisition and transferred to CD-ROM.

The averaged systolic and diastolic cuff pressures were used to calibrate the signal-averaged brachial pressure waveform.²⁰ Mean arterial pressure was calculated digitally by integrating the calibrated brachial pressure waveform. Diastolic and mean brachial pressures were then used to calibrate the carotid, radial and femoral pressure tracings.²¹ Pulse wave velocity (PWV) to each peripheral site (brachial, radial and femoral) was calculated from the delay between the appearance of the pressure waveform foot in the carotid and peripheral sites as previously described.²²

LV flow velocity was calculated by analysis of the digitized Doppler audio signal. The leading edge of a signal-averaged spectral envelope was traced to provide an averaged flow velocity waveform. The diameter of the LV outflow tract was measured and the orifice area calculated assuming a circular orifice. Each point on the flow velocity waveform was multiplied by orifice area to generate a volume flow waveform. Characteristic impedance of the aorta, Z_c , was estimated in the time domain²³ by taking the ratio of change in pressure and change in flow prior to peak flow. Proximal aortic compliance per unit length, C_l , was calculated using the following equation: $C_l = 1 / (Z_c \times c_0)$, where c_0 is central pulse wave velocity, which was assumed to be equal to carotid-femoral pulse wave velocity.²⁴

Brachial Endothelial Function Study

The examinations were performed following acquisition of tonometry data while patients were still resting in the supine position.^{1,25} High-resolution ultrasound examination of the brachial artery was performed using a 7.5-MHz transducer connected to an HP Sonos 5500 echocardiography machine. Images were recorded on

S-VHS tape. A non-tortuous segment of the brachial artery, above the antecubital fossa was identified. Baseline imaging was performed by scanning the artery in a longitudinal fashion. After optimization of depth and gain settings, images were magnified in a 20-mm by 20-mm viewing window. A pneumatic blood pressure cuff positioned above the elbow was inflated to 60 mm Hg above the systolic pressure for 5 minutes. The cuff was then released and the artery continuously imaged for 5 minutes. After an additional 5 minutes of recuperation, a new baseline imaging was obtained followed by the administration of 0.4 mg sublingual nitroglycerin (NTG) spray and continuous imaging for an additional 5 minutes. Percent FMD, measured 1 minute after cuff deflation, was used as an index of endothelium-dependent dilatation; percent dilatation obtained 3 minutes after the administration of NTG represented endothelium-independent dilatation.

The mean diameter of the 20-mm brachial artery segment was quantified through the use of a proprietary software by 2 independent technicians.²⁵ Frames from 3 consecutive cardiac cycles were taken at the peak of the R wave and the results were averaged. Using this methodology and analysis, the intra- and inter-observer variability in our laboratory for brachial artery diameter determinations are 0.056 ± 0.024 and 0.073 ± 0.031 mm respectively.

Statistical Analysis

Differences in baseline characteristics, measures of endothelial function and arterial stiffness between groups were evaluated and analysed using one-way ANOVA for continuous variables, and Pearson χ^2 tests for categorical variables. Bivariate partial

correlations between percent FMD and arterial stiffness variables were estimated, adjusting for age and inter-group differences. Bivariate correlations were evaluated between arterial stiffness and lipid parameters. Given the apparent curvilinear relationship between percent FMD and measures of arterial stiffness, analyses were also performed using logarithmic transformations of both dependent and independent variables.

The main objective of this study was to estimate correlations between measures of arterial stiffness and endothelial function. The sample size determination was based upon the precision of these estimates, that is, upon the length of one-sided confidence intervals. With a sample size of 32 patients, there is a 0.90 probability that the parametric correlation is ≥ 0.31 if the observed correlation is 0.50. With an observed correlation of 0.40, the parametric correlation is ≥ 0.19 with a 0.90 probability.

Results

Baseline characteristics are described in Table 1. Age was significantly lower in group I as compared to groups II and III ($P=0.006$). The ratio of total /HDL-cholesterol was significantly greater in group III versus group I ($P=0.021$).

Table 2 describes the measures of endothelial-dependent and endothelial-independent dilatation of the brachial artery, blood pressure and arterial stiffness. Systolic, diastolic and mean blood pressures were not significantly different between groups. Percent FMD tended to be greater in group I versus groups II and III, whereas NTG-mediated dilatation was significantly greater in group I compared to groups II and III ($P=0.017$, Table 2). Carotid-femoral PWV was higher in groups II and III relative to

group I ($P=0.006$, Table 2). Finally, augmentation index was significantly higher in groups II and III compared to group I ($P=0.008$, Table 2). In group III, parameters of endothelial function, blood pressure and arterial stiffness did not differ according to use or not of beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors or angiotensin-II (AT-II) blockers (not shown).

Table 3 describes the correlation coefficients between measures of aortic stiffness and percent FMD adjusted for age and inter-group differences. Significant correlations were noted between pulse pressure and percent FMD, both centrally ($r=-0.457$; $P=0.019$) and peripherally ($r=-0.393$; $P=0.039$). This was also observed for the relationship between systolic pressure (central and peripheral) and percent FMD ($r=-0.442$; $P=0.024$ for central systolic pressure). Interestingly, there was a significant correlation between mean arterial pressure and percent FMD ($r=-0.376$; $P=0.048$). Proximal aortic compliance, a relatively direct measure of proximal aortic stiffness, also showed a significant correlation to percent FMD ($r=0.390$; $P=0.049$). Diastolic blood pressures did not correlate significantly with endothelial function, however both central and peripheral diastolic pressures did correlate with age. We did not observe any significant correlations between carotid-femoral, carotid-brachial or carotid-radial pulse wave velocity (PWV) and percent FMD. Although, different transformations of both dependent and independent variables were tested, these did not improve the correlations between arterial stiffness and endothelial function (not shown).

Relationships between arterial stiffness variables and NTG-mediated brachial artery dilatation were also analysed with no significant correlations noted. Significant correlations were observed between certain lipid and arterial stiffness parameters. Total

cholesterol was shown to correlate significantly with carotid-femoral PWV ($r=0.40$; $P=0.023$), proximal aortic compliance ($r=-0.52$; $P=0.004$), central pulse pressure ($r=0.39$; $P=0.034$), central systolic pressure ($r=0.50$; $P=0.005$) and characteristic impedance ($r=0.39$; $P=0.035$). LDL-cholesterol also correlated with carotid-femoral PWV ($r=0.46$; $P=0.007$) and proximal aortic compliance ($r=-0.38$; $P=0.039$).

Discussion

This study is the first to attempt to define a relationship between endothelial function measured at the level of the brachial artery, and stiffness of the large conduit vessels such as the aorta, using non-invasive techniques. Our results suggest that endothelial function may contribute significantly to various measures of large artery stiffness.

Factors that impair endothelial function appear to be associated with elevated arterial stiffness. The large conduit vessels possess a significant muscular component, which is partially under the control of the endothelium. Changes in endothelial function can therefore alter the mechanical properties of the large arteries and result in increased stiffness. Lax and Feinberg^{6,7} demonstrated changes in pulse pressure-wave contour in individuals with clinical evidence of atherosclerosis. Furthermore, a positive correlation appears to exist between aortic stiffness and degree of coronary artery disease.^{10,11} Similar changes in pressure-wave contour have also been demonstrated in elderly individuals, in hypertensive patients, and in young diabetic patients without clinical evidence of atherosclerosis.^{6,7,12} A significantly higher PWV indicating increased arterial stiffness was also noted in diabetics,¹³ and in patients with atherosclerosis.⁸⁻¹⁰ Riley et al.¹⁴ demonstrated elevated carotid artery stiffness in

adolescents having increased systolic blood pressure and total cholesterol levels and in those with parental histories of myocardial infarction and diabetes mellitus. Kupari et al.¹⁵ showed stiffness of the thoracic aorta to be related to blood pressure, leisure-time physical activity, and insulin levels.

Congestive heart failure is also associated with both increased conduit vessel stiffness and impaired endothelial function.⁵ Acetylcholine decreases arterial stiffness in healthy subjects but not in patients with CHF.⁵ We purposely excluded CHF patients in this study to avoid other potential causes of endothelial dysfunction besides CAD or its risk factors. Hormone replacement, statins and ACE inhibitors have been shown to reduce arterial stiffness.²⁶⁻²⁸ These therapies have also been shown to improve endothelial function.^{17,18,29} The studies which assessed these therapies however, did not attempt to define the relationship between endothelial function and arterial stiffness. While not examining the effects of different therapies on arterial stiffness, our study has attempted to examine and quantify the contribution of endothelial function to this phenomenon. By design, estrogens and statins were disallowed, and parameters of endothelial function and arterial stiffness did not differ in groups II and III according to use or not of ACE inhibitors or AT-II blockers.

In our study, proximal aortic compliance showed a significant positive correlation with FMD. Subjects with the lowest values of proximal aortic compliance also had the greatest degree of endothelial dysfunction. A increase in arterial stiffness may manifest itself through a widening of pulse pressure due to a predominant increase in systolic pressure and a modest decline in diastolic pressure.^{30,31} We observed significant negative correlations between pulse and systolic pressures (central and peripheral) and

endothelial-dependent vasodilatation. FMD was lowest in subjects with CAD risk factors and in those with documented CAD and was associated with a widening of pulse pressure and higher systolic pressure and characteristic impedance. Our results suggest that endothelial function may play a role in explaining some of the increase in arterial stiffness that is seen in individuals with CAD risk factors and in those with documented CAD. These findings are corroborated by the relationships observed between conduit vessel stiffness and both total and LDL-cholesterol levels. The lack of correlation between carotid-radial, carotid-brachial or carotid-femoral PWV and FMD may be due to the lesser dependence of pulse wave velocity on vessel geometry.¹⁹ The correlation coefficients between FMD and stiffness parameters that were statistically significant involved those that are particularly related to the central vessels including proximal aortic compliance. This was expected since endothelial function is generally appreciated via abnormalities of flow-mediated dilatation and hence vessel diameter rather than wall properties. Central stiffness parameters are more dependent on vessel diameter than peripheral stiffness parameters including PWV. PWV is proportional to the square root of [wall elastance/radius], whereas proximal aortic compliance is proportional to the square root of [wall elastance/radius to the sixth power]. Thus, changes in vessel diameter have a much more dramatic effect on proximal aortic compliance than on PWV. In addition, carotid-femoral PWV in itself also fails to assess the proximal aorta, because of parallel transmission in the carotid and proximal aorta, and it is influenced by transmission in the iliac and femoral arteries, whose properties differ dramatically from those of the proximal aorta.¹⁹

In contrast, endothelium-independent dilatation did not appear to play a role in explaining arterial stiffness in light of the lack of correlation between NTG-mediated dilatation and arterial stiffness variables after adjusting for age. This is consistent with current knowledge. Reduced vasodilator response to NTG is associated with several factors including increasing age³², and presumably reflects other determinants of vascular stiffness besides endothelial function. Accordingly, NTG-mediated dilatation was better in the younger group I patients relative to the older group II and III patients. Given the important association between age and arterial stiffness, a lack of correlation between stiffness parameters and NTG-mediated dilatation after adjusting for age, is consistent with this understanding.

Increased stiffness of the aorta and large arteries results in increased pressure change for a given flow wave and in premature pulse wave reflection from the periphery, such that the reflected pressure wave returns during systole rather than diastole. As a result, central systolic pressure and afterload tend to be increased, and diastolic pressure and coronary perfusion pressure are reduced. This phenomenon might have significant clinical importance in several different settings, including the development and progression of isolated systolic hypertension, and a potential role in CAD and in CHF. Indeed, elevated pulse pressure and systolic hypertension are now known to be markers of cardiovascular disease,^{30, 31, 33} and a widened pulse pressure has been shown to be a significant independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular mortality.³³ It could be hypothesized that arterial stiffness is in fact important because it represents another manifestation of endothelial dysfunction, this time involving the arterial tree more broadly. Alternatively, increased stiffness of the

large conduit vessels may provoke areas of turbulent flow within the arterial system and secondarily result in damage and dysfunction to the underlying endothelium.³⁴

Therefore, increased large artery stiffness appears to be a marker of more diffuse endothelial dysfunction, whether it is a cause or another manifestation.

The endothelium presumably plays an important role in the coupling mechanism between the heart and central conduit vessels. As previously described, the central conduits provide an important buffering or dampening mechanism, whereby they are able to accommodate the pulsatile flow from the left ventricle with only a modest increase in pressure. Additionally, reflected pressure waves returning from the periphery to the heart, do so in diastole, augmenting diastolic pressure and further minimizing pulse pressure. Stiffening of the conduit vessels impairs the normal coupling process, and adds to the load on the left ventricle. The endothelium of the conduits, in its autoregulatory capacity, would be expected to sense and adapt to changes in volume or pressure conditions with an increase or decrease in production of nitric oxide (NO). Indeed a potent mechanism for NO release from endothelial cells is through a shear stress mechanism, and is the basis for the evaluation of endothelial function using flow-mediated dilatation of the brachial artery.³⁵ Any change in the integrity of this autoregulatory mechanism would therefore presumably cause some degree of heart-circulation mismatch. Disorders of integrity might be expected to produce not only inappropriate vasomotor tone, but perhaps also a delay in the response time to changes in loading conditions. When performing brachial reactivity studies, one generally measures vasodilation for 2 minutes following transient arterial occlusion with a blood pressure cuff.³⁵ Maximal hyperemic blood flow normally occurs about 15

seconds following cuff release while maximum vasodilation occurs about 60 seconds following cuff release. This indicates a delay of approximately 45-60 seconds between maximum hyperemic blood flow and maximum vasodilation, providing an indirect physiological assessment of the hysteresis in the autoregulatory capacity of the endothelium, at least for the brachial artery. In other words, the endothelium under normal circumstances presumably contributes to control of vasomotor tone, and hence to measures of arterial stiffness, on a minute-by-minute basis. This also suggests that changes in vasomotor tone and stiffness that occur over shorter periods of time probably reflect other, endothelium-independent determinants. Whether this degree of hysteresis in the endothelial control of vasomotor tone also applies to the large conduit vessels is unclear at this time and warrants further study.

Conclusion

As with stiffness of the small conduit vessels, increased stiffness of the large conduit vessels does knowingly occur in patients with coronary risk factors as well as in those with documented CAD. Additionally, endothelial dysfunction contributes to stiffness of the small conduit vessels. Our results suggest that endothelial dysfunction may also contribute to increased arterial stiffness of the large conduit vessels via modulation of vascular smooth muscle tone. Based on our current understanding of endothelial function, this autoregulatory mechanism presumably is able to adjust to changes in loading conditions on a minute-to-minute basis. Changes in arterial stiffness occurring over shorter periods of time probably reflect other endothelium-independent mechanisms. Development of large artery stiffness via these other endothelium-

independent mechanisms, may in itself secondarily cause endothelial dysfunction.

Future trials will be required involving a larger sample size in order to develop a multivariate model of all the explanatory variables that might contribute to measures of arterial stiffness.

References

1. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1235-1241.
2. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1990;81:491-497.
3. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, et al. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet.* 1997;350(suppl 1):14-19.
4. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:833-843.
5. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, et al. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation.* 1995;92:3212-3219.
6. Lax H, Feinberg AW, Cohen LBM. Studies of the arterial pulse wave. *J Chron Dis.* 1956;3:618-631.
7. Feinberg AW, Lax H. Studies of the arterial pulse wave. *Circulation.* 1958;18:1125-1130.
8. O'Rourke MF, Blazek JV, Morreels CL, et al. Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ Res.* 1968;23:567-579.

9. O'Rourke MF. The arterial pulse in health and disease. *Am Heart J.* 1971;82:687-702.
10. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A non-invasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1989;80:78-86.
11. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1990;11:990-996.
12. Lax H, Feinberg AW. Abnormalities of the arterial pulse wave in young diabetic subjects. *Circulation.* 1959;20:1106-1110.
13. Woolam GL, Schnur PL, Vallbona S, et al. The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation.* 1962;25:533-539.
14. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, et al. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular risk factors in the young. *Arteriosclerosis.* 1986;6:378-386.
15. Kupari M, Hekali P, Keto P, et al. Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:386-394.
16. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation.* 1995;92:3431-3435.
17. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated dilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1994;121:936-941.

18. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet*. 1993;341:1496-1500.
19. Mitchell GF, Tardif JC, Arnold MA, et al. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. *Hypertension*, 2001 (In press).
20. Mitchell GF, Pfeffer MA, Westerhof N, et al. Measurement of aortic input impedance in the rat. *Am J Physiol*. 1994;267:H1907-H1915.
21. Kelly R, Fitchett D. Non-invasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:952-963.
22. Mitchell GF, Pfeffer MA, Finn PV, et al. A comparison of techniques for measuring pulse wave velocity in the rat. *J Appl Physiol*. 1997;82:203-210.
23. Lucas CL, Wilcox BR, Ha B, et al. Comparison of time domain algorithms for estimating aortic characteristic impedance in humans. *IEEE Trans BME*. 1988;35:62-68.
24. Mitchell GF, Pfeffer MA, Finn PV, et al. Equipotent antihypertensive agents variously affect pulsatile hemodynamics and regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1996;94:2923-2929.
25. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE Trial. *Circulation*. 1999;99:3227-3233.
26. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:350-356.

27. Shige H, Dart A, Nestel P. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis*. 2001;155:245-250.
28. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation*. 1988;78:941-950.
29. Esper RJ, Machado R, Vilarino J, et al. Endothelium-dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J*. 2000;140:684-689.
30. Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(suppl 3):S33-S37.
31. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure - A review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:975-984.
32. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32 :123-127.
33. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-1415.
34. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:230-240.

35. Corretti MC, Anderson TJ, Benjam EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dépendent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 :257-265.

TABLE 1. Baseline Characteristics

	Group I (n=10)	Group II (n=12)	Group III (n=10)
	mean \pm SD	mean \pm SD	mean \pm SD
Age (y)*	38 \pm 11	55 \pm 10	56 \pm 9
Weight (kg)	75 \pm 10	84 \pm 10	86 \pm 11
Height (cm)	173 \pm 8	175 \pm 8	174 \pm 9
Total cholesterol (mmol/L)	5.2 \pm 0.5	5.9 \pm 1.1	6.0 \pm 1.3
LDL-cholesterol (mmol/L)	3.2 \pm 0.4	3.8 \pm 1.0	3.6 \pm 0.9
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.4 \pm 0.4	1.3 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3
Triglycerides (mmol/L)	1.1 \pm 0.5	1.7 \pm 0.9	2.9 \pm 3.9
Total cholesterol/HDL†	3.8 \pm 0.8	5.0 \pm 1.6	5.7 \pm 1.6
	n (%)	n (%)	n (%)
Diabetes mellitus	0	2 (16.7%)	2 (20%)
Hypertension	0	2 (16.7%)	1 (10%)
Active smoking	0	8 (66.7%)	3 (30%)
Family history for premature CAD	0	3 (25%)	3 (30%)
ACE inhibitors	0	1 (8.3%)	1 (10%)
AT-II blockers	0	0	2 (20%)
Beta-blockers	0	0	6 (60%)
Calcium antagonists	0	0	3 (30%)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; AT-II, angiotensin-II; CAD, coronary artery disease.

* $P=0.006$ group I vs. groups II and III; † $P=0.021$ group I vs. group III.

TABLE 2. Measures of Endothelial Function, Blood Pressure and Arterial Stiffness

	Group I (n=10)	Group II (n=12)	Group III (n=10)
	mean \pm SD	mean \pm SD	mean \pm SD
% Flow-mediated dilatation*	7.7 \pm 3.2	5.4 \pm 3.0	5.0 \pm 1.8
% NTG-mediated dilatation†	11.4 \pm 6.6	6.6 \pm 3.3	5.7 \pm 2.6
Central pulse pressure (mm Hg)	35 \pm 7	50 \pm 16	49 \pm 23
Central systolic pressure (mm Hg)	104 \pm 7	122 \pm 26	123 \pm 26
Central diastolic pressure (mm Hg)	69 \pm 4	74 \pm 12	74 \pm 8
Peripheral pulse pressure (mm Hg)	43 \pm 7	55 \pm 12	51 \pm 16
Peripheral systolic pressure (mm Hg)	113 \pm 7	128 \pm 20	125 \pm 20
Peripheral diastolic pressure (mm Hg)	69 \pm 4	74 \pm 12	74 \pm 7
Mean arterial pressure (mm Hg)	85 \pm 5	95 \pm 17	93 \pm 11
Proximal aortic compliance (10 ⁻⁵ cm ⁴ x dyne ⁻¹)	1.1 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5	0.8 \pm 0.5
Characteristic impedance (dynes x s x cm ⁻⁵)	147 \pm 40	184 \pm 71	174 \pm 96
Carotid-femoral PWV (m/s)‡	6.9 \pm 1.0	8.7 \pm 2.2	9.5 \pm 1.7
Carotid-brachial PWV (m/s)	7.3 \pm 0.9	7.7 \pm 2.4	7.7 \pm 1.6
Carotid-radial PWV (m/s)	8.8 \pm 1.1	8.6 \pm 1.7	9.2 \pm 1.8
Augmentation index (%)§	3 \pm 11	18 \pm 12	23 \pm 18

NTG indicates nitroglycerin; PWV, pulse wave velocity.

* $P=0.069$ group I vs groups II and III; † $P=0.017$ group I vs groups II and III;

‡ $P=0.006$ group I vs groups II and III; § $P=0.008$ group I vs groups II and III.

TABLE 3. Partial Correlation Coefficients Between Measures of Arterial Stiffness and Endothelial Function (%FMD) Controlling for Age and Inter-group Differences

Arterial Stiffness Variable	Correlation Coefficient (r)	P-value
Central pulse pressure	-0.457	0.019
Central systolic pressure	-0.442	0.024
Peripheral pulse pressure	-0.393	0.039
Peripheral systolic pressure	-0.398	0.036
Mean arterial pressure	-0.376	0.048
Proximal aortic compliance	0.390	0.049
Characteristic impedance	-0.265	0.191
Augmentation index	0.157	0.443
Carotid-femoral PWV	-0.250	0.200
Carotid-brachial PWV	0.036	0.854
Carotid-radial PWV	-0.167	0.397

PWV indicates pulse wave velocity.

Chapitre 3. Conclusion

Cette étude tente pour la première fois de définir la relation qui existe entre la fonction endothéliale mesurée au niveau de l'artère brachiale et la distensibilité des gros vaisseaux de conductance, et ce en utilisant des techniques entièrement non-invasives. En effet, aucune autre étude non-invasive n'a examinée les liens potentiels entre ces deux phénomènes comme nous l'avons fait. Nos résultats suggèrent que la fonction endothéliale pourrait contribuer de façon significative à la distensibilité des gros vaisseaux artériels.

Le but principal de cette étude était d'évaluer les corrélations existantes entre les paramètres de rigidité artérielle et la fonction endothéliale. Nous avons observé que les mesures de rigidité artérielle corrélaient de façon significative avec la fonction endothéliale. La compliance de l'aorte proximale - « proximal aortic compliance » -, qui est un facteur de prédiction significatif du différentiel de pression élevé ainsi que de la tension systolique élevée (36), a démontré une corrélation significative avec la fonction endothéliale. Les sujets ayant une MCAS et ceux ayant des facteurs de risque seulement, qui présentaient les valeurs de rigidité artérielle les plus élevées, avaient également la pire fonction endothéliale. Nous avons noté ce même phénomène avec les paramètres de différentiel de pression « central and peripheral pulse pressure » et de tension systolique « central and peripheral systolic pressure ». Les sujets avec une MCAS ou avec facteurs de risque avaient aussi des valeurs élevées de ces paramètres, ce qui traduit encore une fois en une anomalie de la rigidité artérielle.

Nous n'avons pas découvert de corrélations significatives entre les différents paramètres de rigidité artérielle et la réponse vasomotrice brachiale médiée par nitroglycérine (non-dépendante de l'endothélium). Vraisemblablement, la vasodilatation non-médiée par l'endothélium reflète les autres déterminants de la rigidité artérielle y compris l'âge, tel que discuté dans le premier chapitre. Puisque nous savons qu'il existe généralement une association importante entre la rigidité artérielle et l'âge, en calculant des coefficients de corrélation partiels, ajustés pour l'âge, l'absence de corrélations significatives semble cohérente avec cette observation et les connaissances actuelles dans ce domaine.

Nous avons noté des corrélations significatives entre les paramètres de rigidité artérielle et les paramètres lipidiques. Les taux de cholestérol-total et de cholestérol-LDL démontraient des corrélations positives avec la rigidité artérielle. En sachant que la dysfonction endothéliale est aussi associée à des niveaux élevés de cholestérol (14), notre hypothèse de la relation qui existe entre les phénomènes de rigidité artérielle et de dysfonction endothéliale en est d'autant plus affirmée.

Les comparaisons entre les groupes ont démontré une détérioration progressive de la fonction endothéliale et une augmentation progressive des paramètres de rigidité artérielle du premier groupe (groupe I-sujets sains) au troisième groupe (groupe III-patients avec MCAS), la plupart reflétant des tendances. Le paramètre de « Carotid-femoral pulse wave velocity » (la vitesse de transmission de l'onde artérielle entre l'artère carotide et l'artère fémorale) était significativement plus élevé dans le groupe III que dans le groupe I, témoignant d'une rigidité artérielle plus élevée dans ce dernier. Le

paramètre de « Augmentation index » était significativement plus élevé dans les groupes II et III que dans le groupe I, reflétant à nouveau une rigidité artérielle plus importante dans ces groupes. Ces résultats aident à supporter l'hypothèse selon laquelle il existe tout un spectre de dysfonction endothéliale et de rigidité artérielle chez l'homme. En théorie, d'après cette hypothèse, les individus sains, sans MCAS et sans facteur de risque, devraient avoir une fonction endothéliale entièrement normale et un réseau artériel souple, tandis que les sujets avec facteurs de risque ou une MCAS devraient posséder des valeurs croissantes de dysfonction endothéliale et de rigidité artérielle. Tel que mentionné dans l'introduction et le manuscrit, une hypothèse alternative existe, avançant qu'une augmentation de la rigidité artérielle par d'autres causes aurait pu provoquer un flot sanguin turbulent à l'intérieur du réseau artériel et de façon subséquente une dysfonction endothéliale (44,45). Il n'était pas possible dans cette étude d'établir de relation de cause à effet entre ces deux phénomènes. Même si ce n'était pas le but principal de cette étude, il est raisonnable de penser que nous aurions observé des différences significatives entre tous les groupes si la taille de notre échantillon avait été plus imposante.

Les comparaisons entre les groupes ont aussi révélé une vasodilatation brachiale médiée par nitroglycérine qui était supérieure dans le groupe I en comparaison avec les deux autres groupes. Certains pourraient considérer cette observation comme étant inattendue puisqu'en général, il est assumé que la vasodilatation non-dépendante de l'endothélium varie peu, en contraste avec la vasodilatation médiée par flot, qui varie beaucoup selon la population étudiée ou l'intervention utilisée. Il est important de souligner que la

plupart des études complétées jusqu'à date où la fonction endothéliale fut évaluée par la technique de réactivité brachiale, fut des études où l'âge moyen était similaire entre les groupes. Cependant, il est apprécié que la vasodilatation médiée par nitroglycérine varie selon l'âge (46). Il est alors raisonnable dans notre étude d'observer une meilleure vasodilatation non-dépendante de l'endothélium dans le groupe I, dont l'âge moyen était significativement plus bas que l'âge moyen dans les groupes II et III.

Certains médicaments, tel que nous l'avons discuté, améliorent la fonction endothéliale, que ce soit le remplacement hormonal, les statines ou les IECA (25-27). Certains d'entre eux bonifient également la distensibilité artérielle (28-31). Bien que nous n'ayons pas évalué l'effet des différents traitements sur le paramètre de la rigidité artérielle, cette étude demeure parmi les premières à tenter d'examiner et de quantifier la contribution de la fonction endothéliale à ce phénomène. De plus, aucun des patients ne prenait d'œstrogènes ni de statines, et quelques-uns seulement utilisaient un IECA ou un inhibiteur AT-II. Pour ces raisons, il est peu probable que l'utilisation de médicaments aient pu modifier les variables de fonction endothéliale et de rigidité artérielle entre les groupes.

La littérature actuelle y compris l'étude actuelle, nous aident à mieux comprendre le rôle important que l'endothélium semble jouer dans la modulation de la charge pulsatile sur le cœur et la circulation. Les vaisseaux de conductance centraux occupent un rôle important de tamponnage pour accommoder le pompage obligatoirement pulsatile du ventricule gauche, sans hausse de pression artérielle significative. De plus, les ondes de

réflexion provenant de la périphérie retournent au cœur en diastole, diminuant davantage le différentiel de pression systolo-diastolique. Une augmentation de la rigidité des vaisseaux de conductance inhibe le processus normal de couplage, et rajoute donc une charge sur le ventricule gauche. L'endothélium joue vraisemblablement un rôle important dans ce processus de couplage entre le cœur et les vaisseaux en agissant comme un transducteur ou un régulateur. Des changements aux conditions de volume ou de pression à l'intérieur des vaisseaux centraux pourraient bien être sensed par l'endothélium, le résultat étant une augmentation ou une diminution de la production de ON. Kinlay et al. (47) ont démontré l'effet de varier la tension transmurale sur plusieurs mesures de rigidité au niveau de l'artère brachiale. Par ailleurs, ils ont noté une vasodilatation progressive lors de l'application de tensions croissantes. Toutes les mesures de rigidité furent améliorées par l'administration de nitroglycérine, et se sont empirées lors de l'administration de L-NMMA, témoignant du rôle important de l'endothélium dans le contrôle du tonus vasomoteur, au moins dans cette artère en particulier. En effet, un mécanisme puissant pour induire le relâchement de ON des cellules endothéliales implique les forces de cisaillement, et représente le mécanisme fondamental derrière l'évaluation de la fonction endothéliale par la dilatation médiée par flot « flow-mediated dilatation » de l'artère brachiale (48). Tout changement de l'intégrité de ce système d'autorégulation, pourrait amener à une erreur de couplage « mismatch » entre le cœur et les gros vaisseaux de conductance tel que déjà mentionné. Des anomalies de l'intégrité de la fonction d'autorégulation de l'endothélium pourraient non seulement causer un tonus vasomoteur anormal, mais aussi un délai du temps de réaction en réponse aux changements des conditions de charge. Lors des études de

réactivité brachiale, la vasodilatation de l'artère est mesurée sur une période de 2 minutes suite à l'occlusion artérielle transitoire avec un sphygmomanomètre (48). Sous conditions normales, le flot sanguin hyperémique maximal se produit environ 15 secondes après le dégonflement du sphygmomanomètre, pendant que la vasodilatation maximale se produit environ 60 secondes après le dégonflement. Ceci indique un délai d'environ 45 à 60 secondes entre le flot hyperémique maximal et la vasodilatation maximale, témoignant indirectement de l'hystérésis dans ce système d'autorégulation de l'endothélium. En d'autres mots, l'endothélium sous conditions normales, contribue vraisemblablement au contrôle du tonus vasomoteur, et donc aux mesures de rigidité artérielle, sur des intervalles de minutes, au niveau de l'artère brachiale. Ceci suggère également que les changements de la rigidité artérielle qui se produisent sur de plus courtes périodes de temps, reflètent d'autres déterminants, indépendant de l'endothélium. Que ce degré d'hystérésis du contrôle endothéliale sur le tonus vasomoteur s'applique également aux gros vaisseaux de conductance demeure actuellement inconnu.

En conclusion, selon la littérature existante, comme on l'observe pour la rigidité artérielle dans les vaisseaux de conductance de petit et moyen calibres, on retrouve de la même façon une augmentation de la rigidité des gros vaisseaux de conductance chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ainsi que chez ceux ayant une MCAS documentée. De plus, il existe une importante association entre la fonction endothéliale et la rigidité artérielle dans ces mêmes vaisseaux. Nos résultats suggèrent que la dysfonction endothéliale pourrait également contribuer de façon significative à la

rigidité artérielle des gros vaisseaux de conductance via un contrôle du tonus vasomoteur, ainsi représentant un déterminant fonctionnel et non pas structural. Basé sur notre compréhension actuelle du phénomène de la fonction endothéliale, ce mécanisme autorégulateur est vraisemblablement capable de s'ajuster aux conditions de charge sur des intervalles de minutes. Les changements du tonus vasomoteur et de la rigidité artérielle qui se produisent sur de plus courtes périodes de temps, reflètent probablement des mécanismes non dépendent de l'endothélium tel que les effets du système nerveux autonome par exemple.

Dans cette étude, nous remarquons aussi que la rigidité vasculaire semble avoir différée entre les groupes en fonction des déterminants de la rigidité, outre que la fonction endothéliale. Ceci est appréciée par la meilleure vasodilatation médiée par nitroglycérine observée dans le groupe I en comparaison aux groupes II et III. Ce phénomène semble être dû aux différences d'âge entre les groupes, et peut très bien expliquer l'absence de corrélations significatives entre les mesures de rigidité artérielle et la vasodilatation médiée par nitroglycérine après avoir ajusté pour l'âge. Sans égard aux mécanismes sous-jacents responsables de l'initiation, du développement et de la progression du phénomène de rigidité artérielle, son rôle dans le domaine des maladies cardiovasculaires est intrigant et mérite une étude en profondeur. De futurs essais cliniques seront nécessaires, impliquant un plus large échantillon, dans le but de développer un modèle multivarié tenant compte de toutes les variables pouvant contribuer aux mesures de rigidité artérielle.

Références:

- 1) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-1241
- 2) Burnett JC Jr. Coronary endothelial function in health and disease. *Drugs* 1997;53(suppl 1):20-29.
- 3) Furchgott RF, Zadzawski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;188:373-376.
- 4) Marsden PA, Brenner BM. Nitric oxide and endothelins: novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. *Semin Nephrol* 1991;11:169-185
- 5) JoannidesR, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-1319
- 6) Liao JK, Bettman MA, Sandor T et al. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res* 1991;68:1027-1034

- 7) Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJH et al. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:3212-3219.
- 8) Arcaro G, Zenere BM, Travia D et al. Non-invasive detection of early endothelial dysfunction in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 1995;114:247-254
- 9) Thuillez C, Mulder P, Elfertak L et al. Prevention of endothelial dysfunction in small and large arteries in a model of chronic heart failure. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Am J Hypertens* 1995;8:7S-12S.
- 10) Kaiser L, Spickard RC, Olivier NB et al. Heart failure depresses endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am J Physiol* 1989;25:H962-H967
- 11) Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Circulation* 1991;69:1088-1096
- 12) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-497.
- 13) Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P et al. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350(suppl 1):14-19.

- 14) Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:833-843.
- 15) Lax H, Feinberg AW, Cohen LBM. Studies of the arterial pulse wave. I. The normal pulse wave and its modification in the presence of human arteriosclerosis. *J Chron Dis* 1956;3:618.
- 16) Feinberg AW, Lax H. Studies of the arterial pulse wave. *Circulation* 1958;18:1125-1130.
- 17) Lax H, Feinberg AW. Abnormalities of the arterial pulse wave in young diabetic subjects. *Circulation* 1959;20:1106-1110.
- 18) Woolam GL, Schnur PL, Vallbona S et al. The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation* 1962;25:533-539.
- 19) O'Rourke MF, Blazek JV, Morreels CL et al. Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ Res* 1968;23:567-579.

- 20) O'Rourke MF. The arterial pulse in health and disease. *Am Heart J* 1971;82:687-702.
- 21) Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A non-invasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80:78-86.
- 22) Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-996.
- 23) Riley WA, Freedman DS, Higgs NA et al. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular risk factors in the young. *Arteriosclerosis* 1986;6:378-386.
- 24) Kupari M, Hekali P, Keto P et al. Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler Thromb* 1994;14:386-394.
- 25) Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated dilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-941.

- 26) Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-1500.
- 27) Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B et al. Effect of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND investigators. Trial on reversing endothelial dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;80(12):1594-1597.
- 28) Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:350-356.
- 29) Shige H, Dart A, Nestel P. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis* 2001;155:245-250.
- 30) Topouchian J, Brisac AM, Pannier B et al. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and cross-over study. *J Hum Hypertens* 1998;12:181-187.
- 31) Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988;78:941-950.

- 32) Goldman : Cecil Textbook of Medicine, 21st edition. W.B. Saunders Company, 2000.
- 33) Greenfield : Surgery : Scientific Principles and Practice, 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- 34) Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure-A review of mechanisms and clinical relevance. J Am Coll Cardiol 2001;37:975-984
- 35) Cohn J. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk : More precision in therapeutic decision making. AJH 2001;14 :258S-263S.
- 36) Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition. W.B. Saunders Company, 1996.
- 37) Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. J Am Coll Cardiol 1997;29:1407-1413.
- 38) Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M et al. Decreased aortic compliance aggravates subendocardial ischemia in dogs with stenosed coronary artery. Cardiovasc Res 1992;26:1212-1218.

- 39) Lawson WE, Hui JCK, Oster ZH et al. Enhanced external counterpulsation as an adjunct to revascularization in unstable angina. *Clin Cardiol* 1997;20:178-180.
- 40) Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(suppl.3):S33-S37.
- 41) Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
- 42) Lee ML, Rosner BA, Weiss ST. Relationship of blood pressure to cardiovascular death: the effects of pulse pressure in the elderly. *Ann Epidemiol* 1999;9:101-107.
- 43) Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-958.
- 44) Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:230-240.
- 45) Ryan SM, Waack BJ, Weno BL et al. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation. *Am J Physiol* 1995;37:H359-H363.

- 46) Adams MR, Robinson J, McCredie R et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32 :123-127.
- 47) Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001;38 :1049-1053.
- 48) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 :257-265.