



**HAL**  
open science

# Étude du contrôle tensionnel et des propriétés artérielles après traitement chirurgical d'une dissection ou d'un hématome de l'aorte thoracique de type A : à propos de 311 cas au CHU de Grenoble

Laetitia Boggetto Graham

## ► To cite this version:

Laetitia Boggetto Graham. Étude du contrôle tensionnel et des propriétés artérielles après traitement chirurgical d'une dissection ou d'un hématome de l'aorte thoracique de type A : à propos de 311 cas au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00623732

**HAL Id: dumas-00623732**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623732v1>

Submitted on 20 Jun 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE  
Année 2010

**ETUDE DU CONTROLE TENSIONNEL ET DES PROPRIETES ARTERIELLES APRES  
TRAITEMENT CHIRURGICAL D'UNE DISSECTION OU D'UN HEMATOME DE  
L'AORTE THORACIQUE DE TYPE A.  
A PROPOS DE 311 CAS AU CHU DE GRENOBLE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Laetitia BOGGETTO GRAHAM  
Née le 9 Octobre 1982 à St Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble  
Le 19 Octobre 2010

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur MACHECOURT, président du jury  
Monsieur le Professeur VANZETTO  
Monsieur le Professeur CHAVANON  
Monsieur le Professeur BAGUET, directeur de thèse  
Monsieur le Docteur RODIERE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE  
Année 2010

**ETUDE DU CONTROLE TENSIONNEL ET DES PROPRIETES ARTERIELLES APRES  
TRAITEMENT CHIRURGICAL D'UNE DISSECTION OU D'UN HEMATOME DE  
L'AORTE THORACIQUE DE TYPE A.  
A PROPOS DE 311 CAS AU CHU DE GRENOBLE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Laetitia BOGGETTO GRAHAM  
Née le 9 Octobre 1982 à St Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble  
Le 19 Octobre 2010

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur MACHECOURT, président du jury  
Monsieur le Professeur VANZETTO  
Monsieur le Professeur CHAVANON  
Monsieur le Professeur BAGUET, directeur de thèse  
Monsieur le Docteur RODIERE

PU-PH 01/09/2009

NOM	PRENOM	ADRESSE 1
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE PÔLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BAGUET	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BENHAMOU	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE/ DIABETOLOGIE - POLE 6 DIGIDUNE
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE POLE 1 SAMU SMUR
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
CHABARDES	Stephan	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE POLE 6 DIGIDUNE

CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES- POLE 17 SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (création entreprise) - rémunération universitaire conservée
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE POLE 9 COUPLE/ENFANT
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de Médecine légale et d'Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	BIostatistiques ET Informatique Médicale POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
FAVROT	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	59 chemin de Franquières -
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE
GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION POLE 6 DIGIDUNE
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE

KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LANTUEJOUL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MORO-SIBILOT	Denis	68 CHEMIN DE SAVARDIN
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERENNOU	Dominique	CLINIQUE MPR POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE

PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
RAMBEAUD	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
RIGHINI	Christian	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE

## MCU-PH 01/09/2009

NOM	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE	ADRESSE 1
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire	Laboratoire de bioénergétique INSERM U884
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14 Biologie	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14: Biologie
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Parasitologie	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie Pôle 14: Biologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie
BRIOT	Raphaël	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie	Département des agents infectieux Microbiovigilance Pôle 14: Biologie
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN	GIN Equipe 9
DETANTE	Olivier	Cancérologie et hématologie - Pôle 5 : Cancérologie	Clinique de Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
FAURE	Anne-Karen	Département de génétique et procréation	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
FAURE	Julien		Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique thérapie cellulaire - Pôle 5 : Cancérologie	Unité clinique thérapie cellulaire Pôle 5 : Cancerologie
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine interne gériatrique - Pôle 8 : pôle pluridisciplinaire de Médecine	Clinique médecine interne gériatrique Pôle 8 : Pôle pluridisciplinaire de Médecine
GILLOIS	Pierre	Information et informatique Médicale	Laboratoire TIMC
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale Pôle 13 : Imagerie
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique Pôle 9: Couple/enfant
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	Clinique d'Anesthésie Pôle 2 : Anesthésie - Réanimations
LABARERE	José	Dpt de veille sanitaire	Département de veille sanitaire Pôle 17 : Santé Publique



LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire - Pôle 14 Biologie	Département de biologie intégrée Pôle 14: Biologie
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzylologie - 6 <sup>ème</sup> étage	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Département des agents infectieux Pôle 14: Biologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	Unité d'Hygiène Hospitalière Pavillon E
MAUBON	Danièle	Département des agents infectieux Parasitologie- Mycologie	Département des agents infectieux Parasitologie- Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre		Département d'innovations technologiques Pôle 17 Santé Publique
MOUCHET	Patrick	Physiologie	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	Clinique de neurochirurgie Pôle 3 : Tête et cou et chirurgie réparatrice
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path. 4 - Pôle 14 : Biologie	Département d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle 14 : Biologie
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire	Centre d'innovation biologique
PAYSANT	François		Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
RAY	Pierre	Génétique.BDR	Biologie de la reproduction Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
RENVERSEZ	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire - Pôle 14 Biologie	Département de biologie intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14 : Biologie
RIALLE	Vincent	Information et informatique Médicale	Laboratoire TIMC
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique	Génétique chromosomique Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	UM diagnostic & Recherche granulomatose septique - Pôle 14 Biologie	Département de biologie et pathologie de la cellule Pôle 14: Biologie
TAMISIER	Renaud	Physiologie	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	Biostatistiques et Informatique Médicale Pôle 17 Santé Publique

**A mon Maître et président de thèse,**

Monsieur le Professeur Jacques Machecourt,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous remercie pour votre enseignement clinique au cours de mon internat et vous témoigne ici de mon profond respect. Je suis reconnaissante de la confiance que vous m'accordez en me permettant de poursuivre mon travail au CHU de Grenoble en tant qu'Assistante-Chef de Clinique.

**Aux membres du jury,**

Monsieur le Professeur Jean-Philippe BAGUET,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance en m'impliquant dans ce travail. Votre disponibilité, votre accessibilité, vos connaissances et vos conseils toujours pertinents m'ont permis de le mener à bien. C'est un grand plaisir de travailler à vos côtés et je suis fière de pouvoir le faire encore pendant les prochaines années.

Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je garderai toujours le souvenir de votre enseignement de qualité au cours de mon externat et de mon internat. Soyez assuré de mon admiration.

Monsieur le Professeur Olivier CHAVANON,

Vous m'avez fait l'honneur de participer au jugement de ce travail. J'ai toujours beaucoup apprécié de travailler avec vous et j'espère pouvoir continuer cette collaboration encore longtemps.

Monsieur le Docteur RODIERE,

Je vous remercie pour votre aide précieuse pour la relecture des examens d'imagerie. Je suis consciente du temps que cela vous a demandé et je vous en suis reconnaissante. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

### **A ma famille,**

A mon époux Scott, merci pour ton aide précieuse. Tu m'as accompagnée avec amour pendant toutes ces années d'étude et tu m'as donné le courage d'aller jusqu'au bout.

A notre amour de bébé, Oliver, tu es mon rayon de soleil ! Le quotidien est tellement plus beau depuis que tu es arrivé dans notre famille...

A mes parents qui m'ont soutenue tout au long de ces années. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné et pour les conditions idéales que vous avez réunies pour permettre ma réussite. Maman, ton soutien moral et ta disponibilité pour me rendre service ont tellement compté pour moi. Papa, tu m'as transmis ton sens du travail et de l'aide aux autres. Je vous serai toujours reconnaissante de ce que vous avez fait pour moi.

A mes deux frères, Jonathan et Timothé, sans qui ces années d'étude auraient été bien moroses...Merci pour l'animation que vous avez mis dans la maison pour m'obliger à sortir la tête des livres !

A ma belle-sœur Hélène, la grande sœur que je n'ai pas eue, et à mon neveu adoré Clément.

### **A mes amis,**

A mes amies de toujours Vanessa et Bénédicte, merci d'être toujours là dans les moments heureux et ceux qui le sont moins...

A tous mes amis du GDJ et de Saint Lunaire. Mes souvenirs avec vous tous sont précieux.

### **Aux équipes médicales et paramédicales du CHU de Grenoble et de la Clinique Mutualiste,**

Merci aux équipes soignantes des différents services qui m'ont accueillie, pour votre sympathie et votre soutien.

Merci à mes co-internes, mes assistants et les médecins que j'ai pu côtoyer pour tout ce que j'ai pu apprendre à votre contact.

Merci à l'équipe du service d'hypertension artérielle pour votre participation à ce travail de recherche (Séverine, Pierre et Hélène). Hélène, j'ai beaucoup apprécié la collaboration avec toi durant cette année.

Merci au Dr Bottari de m'avoir initié à la réalisation des dosages de cytokines par la technique ELISA. Merci au Dr Tamisier, au Pr Pépin et au personnel du laboratoire du sommeil pour la réalisation et l'interprétation des examens polygraphiques et polysomnographiques. Merci au Dr Thony pour ses conseils et pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

### **A la Société Française d'Hypertension Artérielle, au laboratoire Servier et à la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Grenoble pour l'aide au financement de cette étude.**

## TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	10
1. LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
2. INTRODUCTION.....	13
2.1 Présentation générale du problème.....	13
2.2 Objectifs de l'étude.....	15
3. MATERIEL ET METHODES.....	16
3.1 Schéma de l'étude .....	16
3.2 Population étudiée .....	16
3.3 Critères d'inclusion .....	16
3.4 Critères de non inclusion .....	16
3.5 Nombre de patients.....	16
3.6 Recueil des données .....	17
3.7 Analyse statistique.....	17
3.8 Aspects éthiques et administratifs .....	17
4. PARAMETRES D'EVALUATION.....	18
4.1 Données anamnestiques .....	18
4.2 Données sur la pression artérielle .....	18
4.3 Mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémoral.....	19
4.4 Données de la polysomnographie ou de la polygraphie de ventilation.....	21
4.5 Variables biologiques.....	21
4.6 Imagerie aortique .....	22
5. RESULTATS .....	24
5.1 Caractéristiques de la population opérée .....	24
5.1.1 Patients décédés.....	24
5.1.2 Patients vivants.....	25
5.2 Caractéristiques générales de la population .....	27
5.3 Caractéristiques biologiques et respiratoires de la population .....	29
5.4 Données radiologiques de la population.....	30
5.4.1 Etat de l'aorte en aval de la prothèse .....	30
5.4.2 Diamètres aortiques .....	30
5.4.3 Mécanismes d'obstruction des pédicules artériels rénaux.....	30
5.5 Caractéristiques tensionnelles de la population .....	30
5.6. Rigidité aortique dans la population .....	40
5.7 Evolution du diamètre aortique .....	43

6. DISCUSSION .....	47
6.1 Contrôle tensionnel chez les patients opérés d'une dissection ou d'un hématome de l'aorte thoracique de type A .....	47
6.1.1 Importance et mode d'évaluation du contrôle tensionnel .....	47
6.1.2 Contrôle tensionnel et rigidité aortique .....	48
6.1.3 Contrôle tensionnel et statines .....	49
6.1.4 Contrôle tensionnel et paramètres respiratoires nocturnes .....	49
6.1.5 Contrôle tensionnel et artères rénales.....	50
6.2 Etude de la rigidité aortique .....	51
6.2.1 Rigidité aortique et fonction rénale .....	51
6.2.2 Rigidité aortique, fréquence cardiaque et $\beta$ -bloquants .....	51
6.2.3 Rigidité aortique et PIIINP .....	52
6.2.4 Rigidité aortique et inflammation .....	53
6.2.5 Rigidité aortique et matériel prothétique .....	54
6.3 Progression du diamètre aortique.....	54
6.3.1 Vitesse de progression du diamètre aortique et faux chenal circulant .....	55
6.3.2 Vitesse de progression du diamètre aortique et pression artérielle .....	55
6.3.3 Vitesse de progression du diamètre aortique et inflammation .....	56
6.3.4 Vitesse de progression du diamètre aortique et paramètres respiratoires nocturnes.....	56
6.4 Limites de l'étude .....	57
7. CONCLUSION.....	58
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60

## 1. LISTE DES ABREVIATIONS

<b>CRP :</b>	C-reactive protein
<b>DA :</b>	dissection aortique
<b>DFG :</b>	débit de filtration glomérulaire
<b>FC :</b>	fréquence cardiaque
<b>HA :</b>	hématome intramural aortique
<b>HTA :</b>	hypertension artérielle
<b>IAH :</b>	index apnées-hypopnées
<b>IMC :</b>	index de masse corporelle
<b>IRM :</b>	imagerie par résonance magnétique
<b>MAPA :</b>	mesure ambulatoire de la pression artérielle
<b>PA :</b>	pression artérielle
<b>PAD :</b>	pression artérielle diastolique
<b>PAM :</b>	pression artérielle moyenne
<b>PAS :</b>	pression artérielle systolique
<b>PP :</b>	pression pulsée
<b>PPC :</b>	pression positive continue
<b>SaO2 :</b>	saturation artérielle en oxygène
<b>SAOS :</b>	syndrome d'apnées obstructives du sommeil
<b>SAS :</b>	syndrome d'apnées du sommeil
<b>TDM :</b>	tomodensitométrie
<b>VOP :</b>	vitesse de l'onde de pouls

## 2. INTRODUCTION

### 2.1 PRESENTATION GENERALE DU PROBLEME

La dissection aortique (DA) correspond à une déchirure de la paroi aortique au sein de la média à partir d'une brèche de l'intima (porte d'entrée). Le flap intimal sépare alors le vrai chenal du faux chenal. Il s'agit d'une pathologie peu fréquente, sa prévalence étant évaluée entre 0,5 et 2,95/100.000 habitants /an (1, 2).

Les facteurs qui prédisposent à la survenue d'une DA sont avant tout les anomalies structurales de la paroi aortique, constitutionnelles (syndrome de Marfan, syndrome d'Ehler-Danlos) ou acquises (athérosclérose avec comme facteur de risque principal l'hypertension artérielle (HTA), aortite). La prévalence de l'HTA est ainsi très élevée dans la DA : 60 à 70 % des patients ayant présenté une DA étaient hypertendus avant l'accident (3-5).

On distingue trois types anatomiques de DA selon la classification de De Bakey : type I, toute l'aorte jusqu'aux artères iliaques ; type II, aorte ascendante, ne dépassant pas le tronc artériel brachio-céphalique ; type III, aorte descendante après la sous-clavière gauche (6). Une DA de type III peut toutefois s'étendre en rétrograde au niveau de l'aorte ascendante. Une autre classification, celle de Stanford, divise les DA en type A touchant l'aorte ascendante et type B respectant l'aorte ascendante (7). Le traitement de la DA de type A est une chirurgie en urgence. Elle vise à effectuer le remplacement de l'aorte ascendante par un tube synthétique afin de mettre à l'abri le patient du risque de rupture intra-péricardique. Elle a aussi pour but, dans la mesure du possible, de réséquer la porte d'entrée et de corriger les complications : insuffisance aortique (remplacement valvulaire aortique ou geste conservateur de la valve) ou complications ischémiques. Si la déchirure se situe ou se prolonge dans la concavité de la crosse, ce segment peut être remplacé. Dans la plupart des cas, on réalise un remplacement prothétique dit en hémiarche. Ce traitement chirurgical peut éventuellement être complété secondairement par un traitement endovasculaire : mise en place d'une endoprothèse aortique pour obstruer une porte d'entrée persistante et permettre la thrombose du faux chenal et l'expansion du vrai chenal (syndrome de malperfusion, évolution anévrysmale), fenestration aortique en cas d'ischémie viscérale sévère rapportée à un mécanisme dynamique, embolisation du faux chenal.

Le pronostic de la DA de type A est très mauvais en absence de traitement chirurgical. Même en cas de chirurgie précoce, la mortalité intra-hospitalière reste élevée (entre 7 et 30 % selon les centres) (3). Le taux de survie à long terme s'est considérablement amélioré au cours des deux dernières décennies (96,1 ± 2,4% des patients opérés sont vivants à un an et 90,5 ± 3,9 % à trois ans) (8).

L'hématome disséquant ou hématome intramural de l'aorte thoracique (HA) est une hémorragie au sein de la média qui peut disséquer la paroi de l'aorte. Son aspect typique est un épaississement régulier en forme de croissant ou circonférentiel de la paroi aortique avec un déplacement vers l'intérieur des calcifications intimales. Une porte d'entrée, au niveau d'une déchirure intimale, d'un ulcère ou d'une rupture de plaque, est dans près de la moitié des cas retrouvée par l'imagerie. L'HA survient chez des patients plus âgés que ceux ayant eu une DA et se développe sur des lésions athéromateuses avec ulcères pariétaux, le plus souvent dans un contexte d'HTA ancienne non contrôlée (9). Les HA de type A, ceux

intéressant l'aorte ascendante, évoluent fréquemment vers la DA avec un risque de mortalité élevé (10) et constituent une indication chirurgicale.

Le suivi des patients ayant présenté une DA ou un HA, opérés ou non, doit être prolongé. Il est à la fois clinique et radiologique et permet de s'assurer du bon contrôle tensionnel, de la régression des lésions pariétales et de l'absence de complications (anévrisme de la racine de l'aorte associé ou non à une insuffisance aortique, faux anévrisme périprothétique au niveau des zones de sutures, dilatation anévrismale du faux chenal en aval de la zone opérée). Il est reconnu que l'HTA est un facteur favorisant la survenue d'une DA, que la PA systolique (PAS) doit être abaissée entre 100 et 120 mmHg en péri-opératoire et qu'au cours du suivi une PA inférieure à 135/80 mmHg est recommandée (7). De plus, l'HTA est un facteur de risque de rupture des DA de type B non opérées (11). Malgré ceci, seulement deux études se sont intéressées à l'évaluation du contrôle de la PA chez des patients ayant eu une DA. La première, menée chez des patients ayant présenté une DA chronique non opérée de type A (N = 13) ou B (N = 7), a montré qu'une surveillance plus étroite des chiffres tensionnels en automesure conduisait à un meilleur contrôle tensionnel sur 24 heures (probablement par une meilleure compliance thérapeutique) et à un meilleur pronostic à long terme (12). Une autre étude a retrouvé une prévalence de 40% d'HTA non contrôlée en clinique parmi 40 patients avec DA chronique (2 de type A non opérées et 38 de type B) (13).

Cette dernière étude a montré que les patients non contrôlés avaient de façon prédominante une HTA systolique isolée. Cela peut suggérer la présence d'une rigidité aortique plus élevée chez ces sujets. En effet, la rigidité aortique est responsable sur le plan fonctionnel d'une perte de la fonction d'amortissement des oscillations de PA et d'une accélération de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) avec retour plus précoce des ondes réfléchies qui se superposent alors à l'onde de pression incidente pendant la systole. Il en résulte donc une augmentation de la PAS, une diminution de la PA diastolique (PAD) et une augmentation de la pression pulsée (PP = PAS - PAD).

Pourtant, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'évaluation de la rigidité aortique chez des patients opérés d'une DA ou d'un HA. De nombreux facteurs dans cette population seraient susceptibles d'augmenter la rigidité aortique. Ainsi, si l'âge est un déterminant majeur de la rigidité artérielle (14), d'autres déterminants peuvent accélérer le vieillissement artériel : HTA (14), syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (15), inflammation chronique (16), insuffisance rénale chronique (17), diabète (18, 19), fréquence cardiaque (FC) élevée (14). L'intérêt d'étudier la rigidité artérielle est d'autant plus grand que plusieurs études ont montré qu'elle a une valeur prédictive indépendante pour la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire, les événements coronariens et les accidents vasculaires cérébraux chez les patients porteurs d'une HTA essentielle non compliquée (20-22). En effet, l'augmentation de la PAS et la diminution de la PAD qui résultent de l'élévation de la rigidité artérielle, ont pour conséquences une augmentation de la charge sur le ventricule gauche qui s'hypertrophie, une diminution de la perfusion des coronaires en diastole avec augmentation du risque d'infarctus du myocarde, et une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (23).

La rigidité aortique peut être appréhendée directement par la mesure de la VOP carotido-fémoral, actuellement considérée comme la méthode de référence (24). En 2007, les Sociétés Européennes d'HTA et de Cardiologie ont proposé qu'au-delà de 12 m/s, la VOP



carotido-fémoral doit être considérée comme une valeur anormalement élevée et associée à un risque cardiovasculaire accru (25).

Le traitement chirurgical en urgence des DA ou HA de type A permet de sauver une majorité des patients d'une situation au pronostic vital catastrophique. Cependant, l'intervention reste le plus souvent palliative, laissant en place une aorte disséquée comportant un vrai et un faux chenal en aval de la portion traitée. Le faux chenal peut se thromboser ou rester circulant, et l'aorte peut se dilater progressivement conduisant à une rupture et/ou à une nouvelle intervention. Plusieurs facteurs de risque de dilatation aortique secondaire ont été identifiés : l'âge, le sexe masculin, la présence d'un faux chenal circulant (26-29). Une étude s'est intéressée à l'influence du contrôle tensionnel sur les diamètres aortiques post-opératoires et a montré qu'une PAS élevée était un facteur prédictif de dilatation aortique (30). Le rôle respectif de la rigidité aortique évaluée par la mesure de la VOP, des paramètres respiratoires nocturnes et des paramètres biologiques sur les diamètres aortiques n'a jamais été évalué.

## 2.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

### *Objectif principal :*

Évaluer le niveau de contrôle tensionnel par mesure ambulatoire de la PA (MAPA) de patients opérés d'une DA ou d'un HA thoracique de type A et déterminer les facteurs associés à un mauvais contrôle tensionnel en comparant deux groupes de patients :

- groupe 1 : PAS des 24 heures < 130 mmHg,
- groupe 2 : PAS des 24 heures  $\geq$  130 mmHg.

### *Objectifs secondaires :*

Évaluer la rigidité aortique chez des patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A, et déterminer les paramètres prédictifs d'une rigidité aortique élevée dans cette population en comparant deux groupes de patients :

- groupe A : VOP  $\leq$  12 m/s,
- groupe B : VOP > 12 m/s.

Déterminer l'influence du niveau tensionnel, de la rigidité aortique, des paramètres respiratoires nocturnes, biologiques et d'imagerie sur la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique. Trois groupes de patients sont comparés :

- groupe I : absence de progression du diamètre aortique,
- groupe II : vitesse maximale de progression  $\leq$  2 mm/an,
- groupe III : vitesse maximale de progression > 2 mm/an.

### 3. MATERIEL ET METHODES

#### 3.1 SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude clinique pilote, prospective, monocentrique, ouverte avec bénéfice individuel direct attendu pour le patient.

#### 3.2 POPULATION ETUDIEE

La population étudiée correspond aux patients opérés au CHU de Grenoble d'une DA ou d'un HA de type A depuis plus de 6 mois, au cours de la période allant du 1er janvier 1990 au 31 octobre 2009.

#### 3.3 CRITERES D'INCLUSION

- Patient de sexe masculin ou féminin, âgé de plus de 18 ans,
- Affilié à la sécurité sociale,
- Suivi en ambulatoire,
- Ayant donné son consentement écrit pour participer à l'étude,
- Opéré depuis plus de 6 mois d'une DA ou d'un HA thoracique de type A, au CHU de Grenoble, du 1er janvier 1990 au 31 octobre 2009,
- Pouvant se déplacer au CHU de Grenoble.

#### 3.4 CRITERES DE NON INCLUSION

- Patient grabataire ou à mobilité très réduite,
- Patient dont l'état de santé physique ou psychologique pourrait compromettre l'obtention de son consentement éclairé et sa compliance aux exigences du protocole,
- Patient majeur protégé par la loi (article L1121-8),
- Personne privée de liberté (article L1121-8),
- Femme enceinte, parturiente, mère qui allaite,
- Patient en phase terminale d'une maladie grave,
- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale,
- Mineur,
- Période d'exclusion pour d'autres études,
- Personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou non bénéficiaire d'un tel régime,
- Patient habitant hors de la région Rhône-Alpes.

#### 3.5 NOMBRE DE PATIENTS

Cette étude rentrant dans le cadre d'une étude pilote et descriptive, aucune donnée de la littérature ne nous permet d'établir un calcul statistique du nombre de patients nécessaire. Le nombre de patients à inclure dans l'étude correspond, par conséquent, au nombre de patients opérés au CHU de Grenoble d'une DA ou d'un HA thoracique de type A, depuis plus de 6 mois, dans la période allant du 1er janvier 1990 au 31 octobre 2009, et répondant aux critères d'inclusion/non inclusion.

### 3.6 RECUEIL DES DONNEES

L'ensemble des résultats concernant les sujets est recueilli sur des formulaires pré-construits et rassemblés pour chaque sujet sous forme d'un cahier d'investigation individuel et anonyme. L'identification des sujets sur ces cahiers est faite exclusivement à l'aide des initiales de leurs nom et prénom. Ce même code d'identification est utilisé pour répertorier les données recueillies par ordinateur.

### 3.7 ANALYSE STATISTIQUE

Elle a été effectuée par le logiciel SPSS® version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Après vérification de la normalité de la distribution des variables quantitatives, les moyennes et déviations standards sont calculées. En cas de distribution non gaussienne, les variables quantitatives sont exprimées en médiane et quartiles [25-75]. Les variables qualitatives sont décrites sous forme de fréquences et pourcentages.

Toutes les données font l'objet de tests de comparaisons entre les groupes. Le test du chi-2 est utilisé pour comparer des groupes si les variables sont qualitatives. Le t-test de Student ou de Mann-Whitney est utilisé pour comparer deux groupes lorsque les variables sont quantitatives. Le test Anova à un facteur est utilisé dans le cas des tests de comparaison de moyennes sur plusieurs groupes. En cas de distribution non normale, une transformation de la variable est réalisée en calculant son logarithme. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme statistiquement significative.

L'analyse des corrélations bivariées est réalisée par le test de Pearson lorsque la distribution des données suit une loi normale ou par le test non paramétrique de Spearman dans le cas contraire ( $p < 0,05$  retenu comme significatif). La prédiction du contrôle tensionnel, du niveau de rigidité aortique et de la vitesse de progression du diamètre aortique à partir des données hémodynamiques, respiratoires, biologiques et radiologiques est réalisée par une régression linéaire pas à pas (analyse multivariée, en incluant dans l'analyse les variables avec un  $p < 0.05$  en analyse univariée).

### 3.8 ASPECTS ETHIQUES ET ADMINISTRATIFS

L'étude est menée après consentement libre et éclairé du patient recueilli par écrit. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) se prêtant à la Recherche Biomédicale de Grenoble a été donné le 06/02/2008. L'étude est enregistrée sous le numéro NCT01068691.

## 4. PARAMETRES D’EVALUATION

Pour chaque patient, sont analysés les données anamnestiques, les valeurs de PA clinique et ambulatoire, la rigidité aortique, les paramètres de caractérisation du SAOS et des variables biologiques. Les images du dernier examen radiologique (tomodensitométrie (TDM) et imagerie par résonance magnétique (IRM)), sont analysées de nouveau en les comparant aux données du premier examen post-opératoire.

Les examens sont pratiqués dans les services de Cardiologie et de Pneumologie / Laboratoire du sommeil, du CHU de Grenoble. Les analyses biologiques sont réalisées par le Département de Biologie Intégrée du CHU de Grenoble et au laboratoire de l’UFR de Biologie. La relecture des images radiologiques est réalisée dans le service de radiologie du CHU de Grenoble.

### 4.1 DONNEES ANAMNESTIQUES

Sont recueillis :

- Les facteurs de risque cardiovasculaire : index de masse corporelle (IMC), HTA (ancienneté et traitement antihypertenseur), tabagisme (actif ou sevré), diabète, dyslipidémie, SAOS,
- Les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux (HTA, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire, mort subite, DA ou HA),
- Les traitements en cours,
- Les données sur la pathologie aortique : date de la chirurgie, âge au moment de la chirurgie, présence d’un syndrome de Marfan, motif de la chirurgie (DA, HA), geste opératoire, données opératoires (bicuspidie), extension de la pathologie aortique, gestes endovasculaires complémentaires (fenestration, endoprothèse, embolisation).

### 4.2 DONNEES SUR LA PRESSION ARTERIELLE

#### 4.2.1. PA clinique

Elle est mesurée selon les recommandations de l’ESH-ESC (25). Les paramètres suivants sont recueillis : PAS, PAD, PA moyenne (PAM), PP en mmHg, et FC en battements par minute (bpm). L’HTA est définie par des valeurs de PA clinique mesurées après 5 minutes de repos en position couchée (moyenne de trois mesures)  $\geq 140$  mmHg pour la PAS et/ou  $\geq 90$  mmHg pour la PAD (25).

L’HTA est dite résistante devant la persistance de valeurs de PA supérieures à la PA cible, malgré une thérapeutique comportant les mesures hygiéno-diététiques et la prescription d’au moins trois médicaments (dont un diurétique thiazidique) à dose adéquate (25).

#### 4.2.2. PA ambulatoire

L’appareil de MAPA est posé à J0, puis déposé et lu le lendemain (J1), au moins 24 heures après la pose. Les appareils validés utilisés sont du type Spacelabs 90207® (Spacelabs International, USA). L’appareil est programmé pour que la PA soit mesurée toutes les 15 minutes, de jour comme de nuit. Chaque enregistrement est validé selon les critères de qualité suivants : taille du brassard adaptée au diamètre du bras, étalonnage de l’appareil

contrôlé (pas plus de 10 mmHg de différence entre la 1<sup>ère</sup> mesure MAPA et une mesure sphygmomanométrique concomitante pour la PAS et la PAD), durée de l'enregistrement  $\geq$  24 heures et comprenant au moins 48 mesures valides et pas plus de deux tranches horaires manquantes, non consécutives. En cas de non validation, il est proposé au patient la repose de l'appareil. Pour chacun des sujets, l'enregistrement doit avoir lieu un jour d'activité normale, en dehors du week-end et une fiche d'activité est remplie par le patient. Les paramètres suivants sont recueillis : PAS, PAD, PAM, PP et FC, sur 24 heures, le jour (7H-22H) et la nuit (22H-7H).

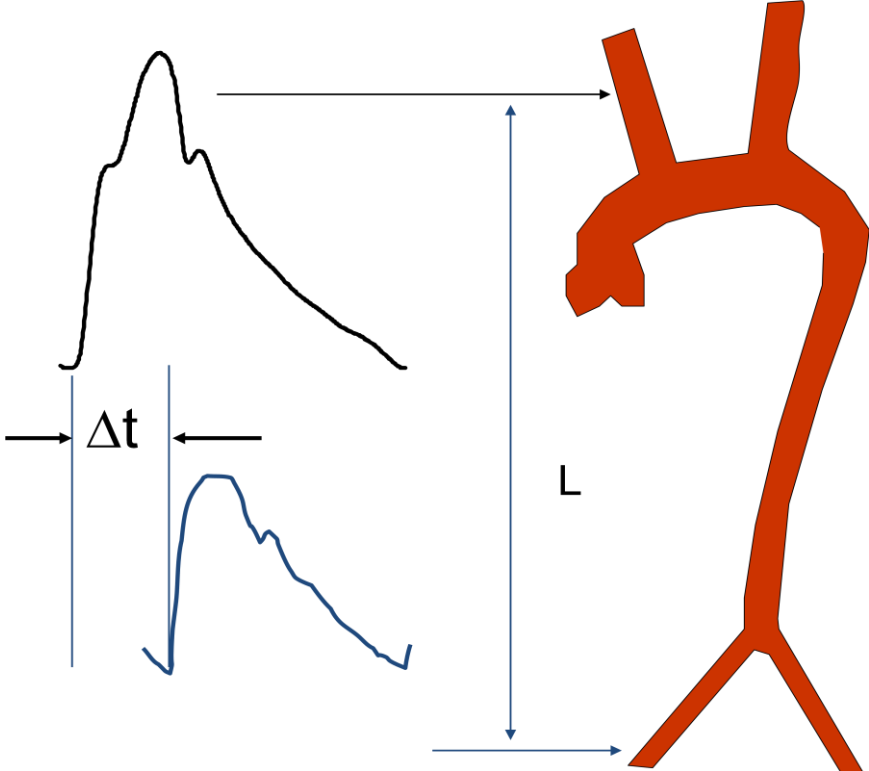
Un patient est dit hypertendu en MAPA pour une PA des 24 heures  $\geq$  130/80 mmHg et/ou une PA de jour  $\geq$  135/85 mmHg et/ou une PA de nuit  $\geq$  120/70 mmHg (25). Les chutes nocturnes de PAS, de PAD et de FC sont calculées. Un patient ne baissant pas de plus de 10% sa PA la nuit, est défini comme « non dipper ».

L'HTA blanche se définit par une PA de consultation élevée alors que la MAPA est normale et l'HTA masquée par une PA normale en consultation alors qu'elle est élevée en MAPA (25).

#### 4.3 MESURE DE LA VITESSE DE L'ONDE DE POULS CAROTIDO-FÉMORAL

Reflet de la rigidité aortique, elle est mesurée de façon non invasive à l'aide de deux capteurs placés simultanément sur la peau en regard des artères carotide primitive et fémorale commune droites. La mesure est réalisée chez un sujet en décubitus dorsal, au repos depuis quelques minutes. Chaque capteur enregistre l'onde de pression dans l'artère sous-jacente. L'intervalle de temps séparant le début de l'onde carotidienne de celui de l'onde fémorale correspondante (temps de transit carotido-fémoral) est mesuré de façon automatique (Complior<sup>®</sup>, Colson, Garges-les-Gonesse, France). La VOP est définie par le rapport entre la distance séparant les deux capteurs, mesurée par un mètre ruban, sur le temps de transit carotido-fémoral moyenné sur 10 battements (figure 1).

Figure 1. Mesure de la VOP.



VOP : vitesse de l'onde de pouls, L : distance carotido-fémorale,  $\Delta t$  : temps de transit carotido-fémoral.

#### 4.4 DONNEES DE LA POLYSOMNOGRAPHIE OU DE LA POLYGRAPHIE DE VENTILATION

Il s'agit de l'examen de référence utilisé pour le diagnostic des arrêts respiratoires nocturnes. Il associe le recueil de l'électroencéphalogramme, de l'électromyogramme, et de l'électrooculogramme pour différencier les différents stades de sommeil (uniquement pour la polysomnographie). La quantification du débit aérien est faite par thermistances et par mesure de la pression nasale. L'effort respiratoire est apprécié par une sangle thoracique et abdominale associée ou non à une mesure de pression œsophagienne et ou du temps de transit du pouls. Les conséquences des apnées et hypopnées sont appréciées en mesurant la saturation en oxygène (SaO<sub>2</sub>) et l'électrocardiogramme.

Les paramètres pris en compte sont les suivants :

- Caractérisation du sommeil (polysomnographie) : Index de microéveils respiratoires et non-respiratoires/heure de sommeil,
- Evènements respiratoires : Index apnées + hypopnées (IAH) total /heure d'enregistrement, IAH centrales, IAH obstructives et mixtes, SaO<sub>2</sub> moyenne nocturne, SaO<sub>2</sub> minimale nocturne, temps passé à moins de 90% de SaO<sub>2</sub>.

Le SAOS est défini par un IAH total  $\geq$  à 15 /heure d'enregistrement. Il est dit modéré pour un IAH inférieur à 30 et sévère pour un IAH supérieur ou égal à 30. Un SAS est dit central lorsque plus de 50% des évènements respiratoires anormaux sont d'origine centrale, obstructif lorsque moins de 30% des évènements respiratoires anormaux sont d'origine centrale et mixte lorsque 30 à 50% des évènements respiratoires anormaux sont d'origine centrale.

#### 4.5 VARIABLES BIOLOGIQUES

Les prélèvements sont réalisés le matin à jeun. Sont ainsi dosés :

- Cholestérol total, LDL et HDL cholestérols, triglycérides (g/L) (quantification par colorimétrie enzymatique),
- Glycémie (mmol/L) (quantification par colorimétrie enzymatique),
- Créatininémie ( $\mu$ mol/L) (quantification par colorimétrie enzymatique) avec calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min par la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease),
- Insulinémie ( $\mu$ UI/mL) (technique de radio-immuno assay) avec calcul de l'index HOMA d'insulinorésistance (homeostasis model assessment of insuline sensitivity) : insulinémie (mUI/l)  $\times$  glycémie à jeun (mmol/l) /22,5,
- C-reactive protein (CRP) ultrasensible (mg/L) (technique de néphélogétrie),
- CCL22 (pg/mL), chémokine pro-inflammatoire (technique ELISA), dosée chez 40 patients de notre étude,
- PIIINP (N-terminal propeptide of type III procollagen) ( $\mu$ g/L), marqueur de la synthèse du collagène (technique de radio-immuno assay), dosé chez 79 patients de notre étude.

## 4.6 IMAGERIE AORTIQUE

Deux examens d'imagerie aortique (TDM ou IRM) sont analysés pour chaque patient inclus : l'examen post-opératoire le plus ancien et l'examen le proche de la date d'inclusion dans l'étude (s'il a été réalisé moins de 2 ans avant la date d'inclusion dans l'étude).

Les examens TDM ont été réalisés sur un scanner Sensation 16 (Siemens, Allemagne) avant 2007 et sur un scanner Brilliance 64 (Philips, Pays-Bas) après 2007. Le protocole d'acquisition comportait une hélice thoracique ou thoraco-abdominale avec une épaisseur de coupe de 1 ou 2 mm, 120 Kv et 150 à 200 mAs, après une injection de 70 à 90 cc de produit contraste iodée de type Xénétix 350 (Guerbet, France) à un temps artériel. Un système de détection d'arrivée du produit de contraste placé dans l'aorte thoracique descendante a été utilisé. Un complément d'exploration était réalisé au niveau abdomino-pelvien lorsqu'il existait une asymétrie de rehaussement parenchymateux rénal à cause d'une dissection ou d'un arrachement artériel.

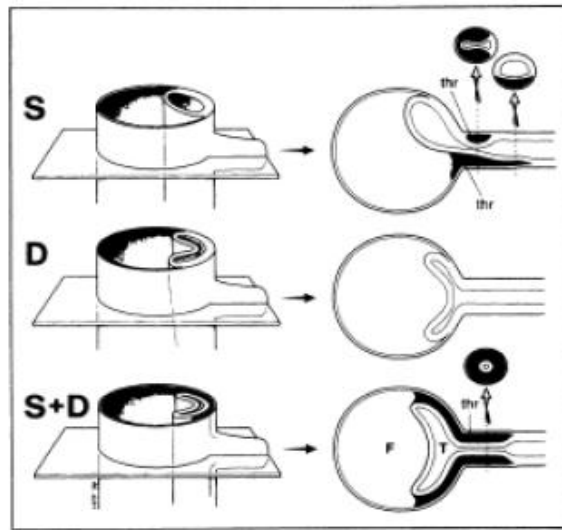
Les IRM ont été réalisées sur une machine Achiva 1,5 Tesla (Philips, Pays-Bas). Le protocole d'exploration comportait des séquences pondérées en T1 et en B TFE dans le plan axial et sagittal. En cas de dissection résiduelle, une acquisition 3D T1 après injection de 15 cc de Dotarem (Guerbet, France) était réalisée.

Les images sont relues par un radiologue qui ne dispose pas des données cliniques des patients. Les informations recueillies sur la dernière imagerie sont :

- Les diamètres aortiques à différents étages. Ces mesures sont standardisées par des repères anatomiques précis : segment 0 (uniquement en cas de tube aortique), segment 2, segment 3 (au niveau de l'isthme, de l'artère pulmonaire gauche et au niveau de la veine pulmonaire inférieure gauche), segment 4 (au niveau du tronc cœliaque), segment 5 (au niveau de l'artère mésentérique inférieure). Les mesures sont réalisées sur des consoles PACS dédiées, en prenant les bords externes de l'aorte.
- L'état de l'aorte d'aval : pas de faux chenal, faux chenal circulant, faux chenal totalement thrombosé ou partiellement thrombosé.
- La présence de signes de malperfusion rénale : la compression statique où la dissection intéresse le pédicule artériel rénal et la compression dynamique où le faux chenal dilaté comprime le pédicule artériel rénal (figure 2) (31).
- La présence d'une artère rénale naissant du faux chenal.
- La vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique est calculée uniquement si les deux examens d'imagerie sont disponibles (examen post-opératoire le plus ancien et examen le proche de la date d'inclusion) et si l'intervalle de temps entre les deux examens est supérieur à 6 mois. La localisation de la progression maximale de diamètre est précisée. La vitesse de progression d'un diamètre aortique en mm/an est calculée comme suit :  $(D2-D1)/T$ , D1 étant le diamètre initial, D2 le diamètre final et T l'intervalle de temps entre les deux mesures.



Figure 2. Schémas anatomiques : ischémie statique (S) et dynamique (D) (31).



## 5. RESULTATS

### 5.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION OPEREE

311 patients victimes d'une DA ou d'un HA de type A ont été opérés au CHU de Grenoble entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 31 octobre 2009. La moyenne d'âge au moment de la chirurgie est de  $62 \pm 13$  ans (17 ans à 89 ans). Il y a une majorité d'hommes (216 hommes, 69,5%). Au terme de notre étude :

- 166 patients sont vivants,
- 117 patients sont décédés (mortalité globale de 37,6%),
- 28 patients sont perdus de vue et leur statut vital n'est pas connu.

#### 5.1.1 Patients décédés

##### *Mortalité hospitalière*

La mortalité hospitalière, incluant les décès per-opératoires, post-opératoires immédiats et ceux survenant dans les 30 jours suivant la cure de la DA ou de l'HA est de 17,0 % (53 patients). Ce taux ne prend pas en compte les patients récusés à la chirurgie. Les causes de décès dans les 30 jours sont présentées dans le tableau 1. Les décès post-opératoires sont imputables principalement à une défaillance multiviscérale (39,6%).

**Tableau 1. Causes de décès dans les 30 jours après la chirurgie.**

Cause de décès	Mortalité hospitalière (N=53), N (%)
Défaillance multi-viscérale	21 (39,6%)
Neurologique	7 (13,2%)
Cardiaque	7 (13,2%)
Rupture aortique	2 (3,8%)
Infection	2 (3,8%)
Autres	4 (7,5%)
Non connue	10 (18,9%)

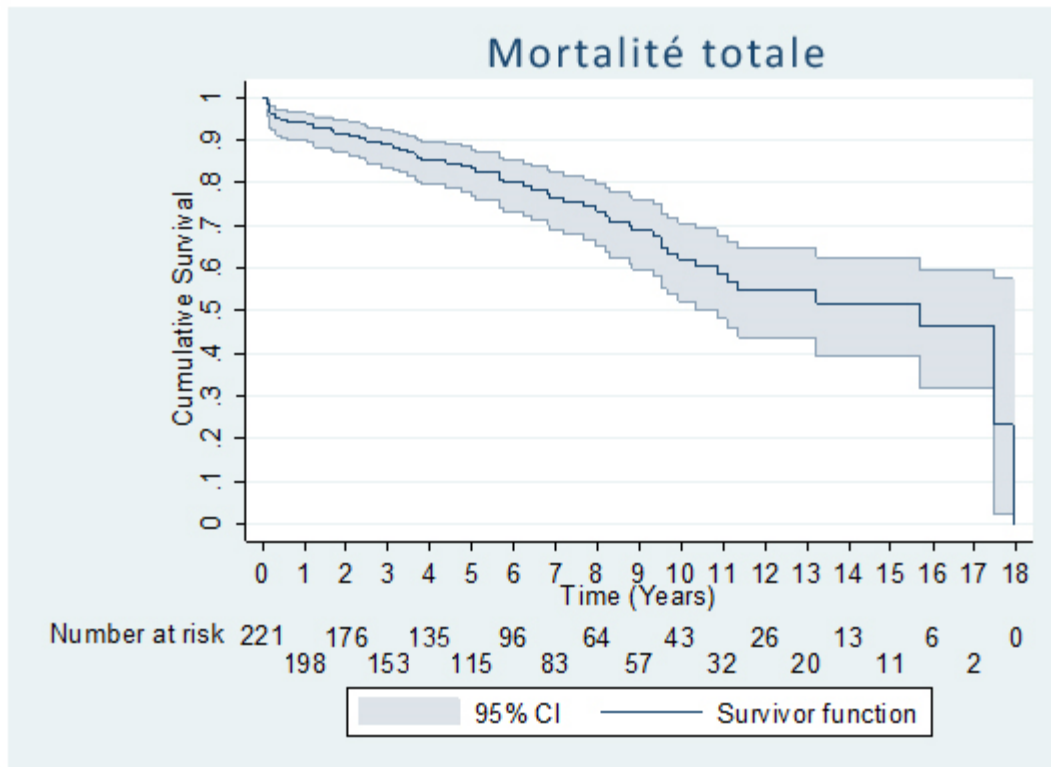
*Les causes de décès d'origine cardiaque regroupent les ischémies myocardiques manifestées par une dysfonction ventriculaire gauche périopératoire ou par un infarctus du myocarde. Causes de décès non classées (autres) : deux ischémies digestives, un hématome médiastinal et un hémithorax.*

##### *Mortalité après 30 jours*

La figure 3 montre la survie à long terme après chirurgie des 221 patients (exclusion des 53 patients décédés dans les 30 jours, des 28 perdus de vue, des 4 sujets décédés dont la date du décès n'est pas connue, des 5 patients vivants dont la date exacte du dernier contact n'est pas connue).

Les taux de survie à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans sont respectivement de 94%, 89%, 83% et 62%. Les causes de mortalité tardive seront analysées dans une étude ultérieure.

Figure 3. Courbe de survie de Kaplan-Meier (mortalité hospitalière exclue) après la chirurgie.



### 5.1.2 Patients vivants

Les patients vivants représentent une population de 166 sujets, parmi lesquels 49 n'ont pas été inclus dans notre étude :

- 22 patients ayant refusé de participer,
- 27 patients vivant à l'étranger ou hors Rhône-Alpes.

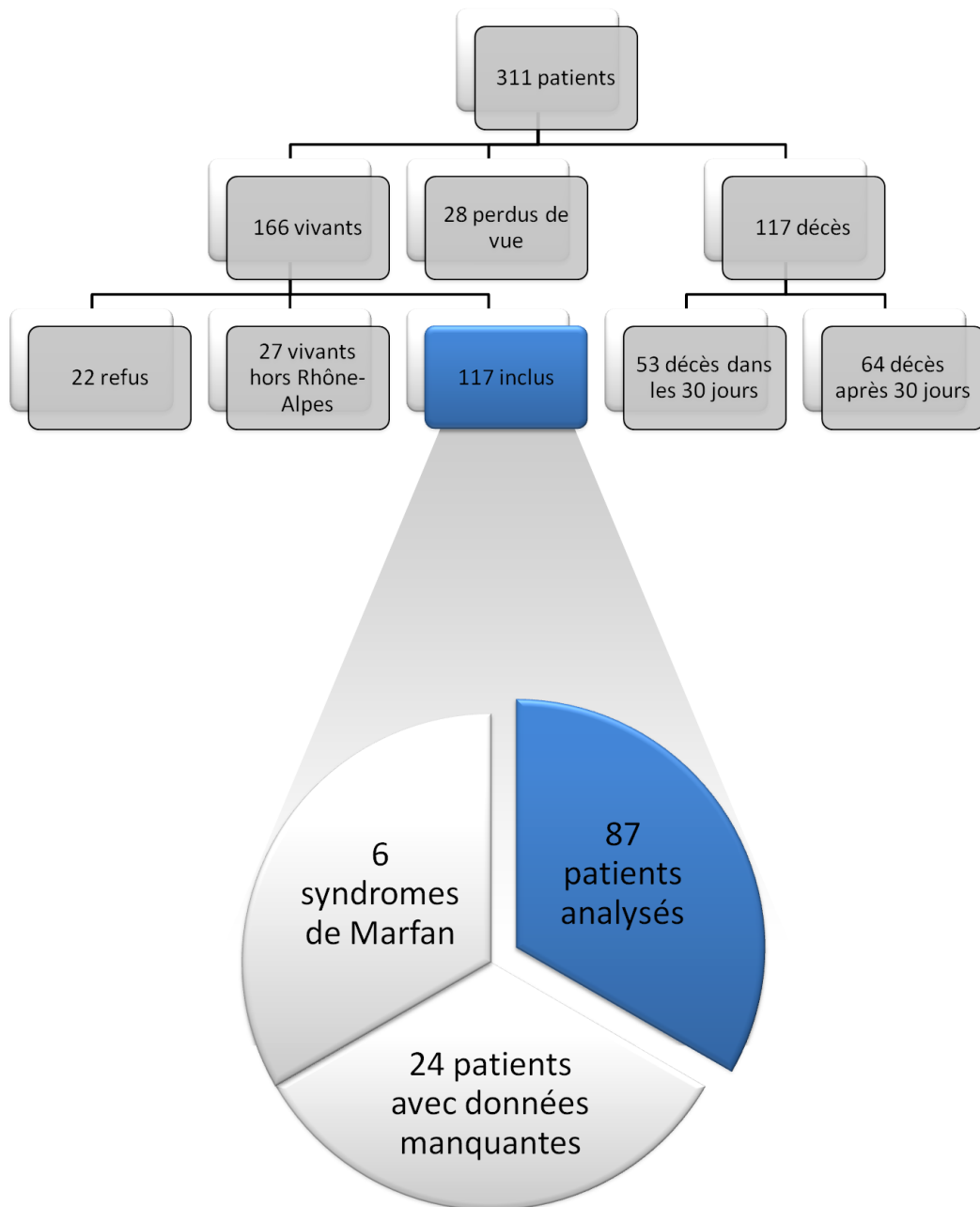
117 patients ont donc été inclus : 88 hommes (75%), âge moyen :  $66,8 \pm 11,5$  ans, 99 DA (85%) et 18 HA (15%), suivi moyen de  $70,6 \pm 52,5$  mois.

Parmi les 117 patients inclus, ont été retirés de l'analyse finale :

- 24 patients avec des données manquantes pour des variables d'intérêt (VOP, CRPus, créatininémie, insulïnémie, MAPA non valide),
- 6 patients avec antécédent de syndrome de Marfan. Ils ont été retirés de l'analyse, car le mécanisme à l'origine de la fragilisation de la média est particulier et aurait pu modifier les résultats de l'étude. Le syndrome de Marfan, de transmission autosomique dominante, est responsable d'une altération de la média en rapport avec une mutation du gène fibrilline-1 (FBN1). La protéine codée par le gène FBN1 muté est l'un des composants des microfibrilles intervenant, avec les intégrines dans l'adhésion à la matrice extra-cellulaire.

Au total, ce sont donc 87 patients qui ont été analysés pour notre travail (figure 4).

Figure 4. Flow chart de la population opérée au CHU de Grenoble d'une DA ou d'un HA de type A du 1er janvier 1990 au 31 octobre 2009.



## 5.2 CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

Les paramètres anthropométriques et anamnestiques des 87 patients inclus sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

**Tableau 2. Caractéristiques générales de la population à l'inclusion.**

Variables	Population (N=87)
Age moyen (années)	67,1 ± 11,0
Sexe masculin (N, %)	67 (77,0%)
Délai chirurgie-inclusion (mois)	63,3 ± 49,7
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire (N, %)</b>	
HTA connue avant l'accident	48 (55,2%)
Diabète	3 (3,4%)
Dyslipidémie	38 (43,7%)
SAOS	9 (10,3%)
Tabagisme actif ou sévère	50 (57,5%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 4,0
Statine (N, %)	31 (35,6%)
<b>Antécédents personnels (N, %)</b>	
Infarctus du myocarde	2 (2,3%)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1 (1,1%)
Anévrisme de l'aorte abdominale	2 (2,3%)
Accident vasculaire cérébral/ischémique transitoire	6 (6,9%)
Chirurgie ou stent carotidien	2 (2,3%)
Chirurgie cardiaque autre que pour DA /HA	3 (3,4%)
<b>Antécédents familiaux (N, %)</b>	
HTA	37 (42,5%)
HA ou DA	8 (9,2%)
Mort subite	13 (14,9%)
Infarctus du myocarde	16 (18,4%)
Accident vasculaire cérébral/ischémique transitoire	13 (14,9%)

*Variables quantitatives exprimées en moyenne ± déviation standard. Variables qualitatives exprimées en N (%).*

La durée moyenne entre la chirurgie et l'inclusion dans l'étude est de 63,3 ± 49,7 mois, avec un minimum de 6 mois et un maximum de 196 mois.

L'IMC moyen est de 25,9 ± 4,0 kg/m<sup>2</sup>, 38 patients (43,7%) sont en surpoids et 12 (13,8%) sont obèses. Trois patients sont diabétiques de type 2, dont un est insulino-requérant. 81,6% des sujets dyslipidémiques sont traités par statine. Trois patients avaient déjà bénéficié d'une chirurgie cardiaque (deux remplacements valvulaire aortique pour insuffisance aortique, et une chirurgie de communication inter-auriculaire).

**Tableau 3. Données sur la pathologie aortique de la population à l'inclusion.**

Variables	Population (N=87)
<b>Pathologie aortique (N, %)</b>	
DA type A	75 (86,2%)
HA type A	12 (13,8%)
<b>Age au moment de la chirurgie (années)</b>	
61,6 ± 10,9	
<b>Geste opératoire (N, %)</b>	
Tube aortique	55 (63,2%)
Bentall	22 (25,3%)
Tube aortique + crosse	6 (6,9%)
Bentall + crosse	3 (3,4%)
Autre	1 (1,1%)
<b>Bicuspidie (N, %)</b>	
5 (5,7%)	
<b>Extension de la pathologie aortique (N, %)</b>	
54 (62,1%)	
Troncs supra-aortiques	34 (39,1%)
Artères rénales	19 (21,8%)
Artères iliaques	35 (40,2%)
Tronc coeliaque	1 (1,1%)
Artère mésentérique supérieure	8 (9,2%)
Artère coronaire	3 (3,4%)
<b>Gestes endovasculaires complémentaires (N, %)</b>	
Endoprothèse aortique	6 (6,9%) dont 1 pour DA type B secondaire
Endoprothèse non aortique	7 (8,0%) (dont 5 patients au niveau des artères rénales, 2 au niveau du TABC, 1 au niveau d'une artère iliaque)
Embolisation faux chenal	3 (3,4%)
Fenestration	3 (3,4%)
<b>Réintervention aortique (N, %)</b>	
7 (8,0%)	

*Variables quantitatives exprimées en moyenne ± déviation standard. Variables qualitatives exprimées en N (%).*

La réparation aortique proximale a consisté en la mise en place d'un tube aorto-aortique chez 61 patients (72,4%), en un remplacement complet de la racine aortique et de l'aorte ascendante selon la technique de Bentall chez 25 patients (26,4%) et en une chirurgie selon la technique de Yacoub chez 1 patient. La réparation aortique distale a consisté en un remplacement partiel de la crosse aortique chez 7 patients (8,0%) et en un remplacement complet de cette crosse chez 2 patients (2,3%).

Six patients (6,9%) ont bénéficié de la mise en place d'une ou plusieurs endoprothèses aortiques pour évolution anévrismale ou syndrome de malperfusion ou DA de type B secondaire.

Durant le suivi, deux patients ont nécessité une réintervention pour insuffisance aortique, deux pour anévrisme de la racine aortique, un pour un faux anévrisme, un pour collection infectieuse péri-prothétique et un pour remplacement en semi-urgence des troncs supra-aortiques par des dacron dans un contexte d'ischémie d'un membre supérieur.

### 5.3 CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET RESPIRATOIRES DE LA POPULATION

Les paramètres biologiques et respiratoires sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 4. Caractéristiques biologiques et respiratoires de la population à l'inclusion.**

Variables	Population (N=87)
<b>Paramètres biologiques</b>	
Cholestérol total (g/L)	1,84 [1,56-2,05]
Triglycérides (g/L)	0,97 [0,81-1,46]
Cholestérol LDL (g/L)	1,11 ± 0,40
Cholestérol HDL (g/L)	0,55 ± 0,20
Glycémie (mmol/L)	5,2 [4,7-5,5]
Créatininémie (µmol/L)	92,5 ± 25,3
DFG (mL/min) selon MDRD	75,5 ± 21,2
PIIINP (µg/L)	3,64 ± 1,42
Insulinémie (µUI/mL)	5,3 ± 3,5
Index HOMA	1,1 [0,7-1,5]
CRPus (mg/L)	2,7 [1,2-5,6]
CCL22 (pg/mL)	535 ± 203
<b>Paramètres respiratoires</b>	
IAH obstructives-mixtes /h	18,1 ± 15,8
IAH centrales /h	3,4 [0,9-13,7]
IAH total /h	26,2 ± 19,5
SaO2 nocturne moyenne (%)	93,4 ± 1,9
SaO2 nocturne minimale (%)	83,0 ± 8,0
Temps passé à < 90% de SaO2 nocturne (min)	1,2 [0,03-4,8]

*Variables quantitatives exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane et quartiles [25-75] (en cas de distribution non gaussienne).*

La cytokine CCL22 a été détectée dans 39 des 40 échantillons. Toutes les valeurs sont comprises dans les valeurs normales établies à partir d'analyse chez des sujets sains (365-2932 pg/mL).

Vingt-cinq patients n'ont pas eu d'enregistrement du sommeil : 15 refus (17,2%), 9 SAOS déjà diagnostiqués (10,3%), dont 7 sont appareillés, et une polysomnographie en attente. 62 patients ont donc bénéficié d'une polysomnographie ou d'une polygraphie de ventilation : 21 patients (33,9%) sont non apnéiques, 29 patients (46,8%) ont un SAOS, 11 patients (17,7%) ont un SAS central et 1 patient (1,6%) a un SAS mixte. Il s'agit d'un SAS sévère dans 58,5% des cas.

Au total, 50 patients (57,5 %) ont un SAS, dont 38 un SAOS (43,7%).

## 5.4 DONNEES RADIOLOGIQUES DE LA POPULATION

La relecture de l'examen d'imagerie aortique le plus proche de la date d'inclusion a été réalisée pour 74 patients (66 TDM et 8 IRM). Les images de 13 patients n'ont pas été analysées (suivi radiologique hors du CHU de Grenoble ou dernier examen disponible trop ancien (> 2 ans) par rapport à la date d'inclusion dans l'étude).

### 5.4.1 Etat de l'aorte en aval de la prothèse

36 patients (48,6%) ont gardé un faux chenal complètement circulant. Le faux chenal est totalement thrombosé chez 5 patients (6,8%) et partiellement thrombosé chez 7 autres (9,5%). Il n'existe pas de dissection résiduelle chez 26 patients (35,1%).

### 5.4.2 Diamètres aortiques

Les diamètres aortiques moyens des 74 patients sont :

- Au niveau du segment 0 (uniquement en cas de tube aortique simple) :  $39,0 \pm 4,9$  mm (46 mesures),
- Au niveau du segment 2 :  $40,6 \pm 6,5$  mm (74 mesures),
- Au niveau du segment 3 :  $39,5 \pm 9,4$  mm au niveau de l'isthme,  $36,7 \pm 9,1$  mm au niveau de l'artère pulmonaire gauche,  $35,5 \pm 9,8$  mm au niveau de la veine pulmonaire inférieure gauche (74 mesures),
- Au niveau du segment 4 :  $30,5 \pm 5,6$  mm (70 mesures),
- Au niveau du segment 5 :  $26,0 \pm 6,6$  mm (52 mesures).

### 5.4.3 Mécanismes d'obstruction des pédicules artériels rénaux

La dissection s'étend à une artère rénale chez 14 patients (18,9%) et aux deux artères chez deux patients (2,7%).

Treize patients (17,6%) ont un collapsus intermittent ou modéré du vrai chenal et un patient (1,4%) a un collapsus patent et permanent du vrai chenal responsable d'un déplacement du flap intimal aortique en regard de l'ostium des artères rénales.

En dehors des mécanismes de compression statique ou dynamique, une artère rénale naît du faux chenal chez 18 patients (24,3%). Chez 15 patients (83,3%), l'artère naît d'un faux chenal complètement circulant, chez 1 patient (5,5%) d'un faux chenal partiellement thrombosé, chez 2 patients (11,1%) d'un faux chenal totalement thrombosé.

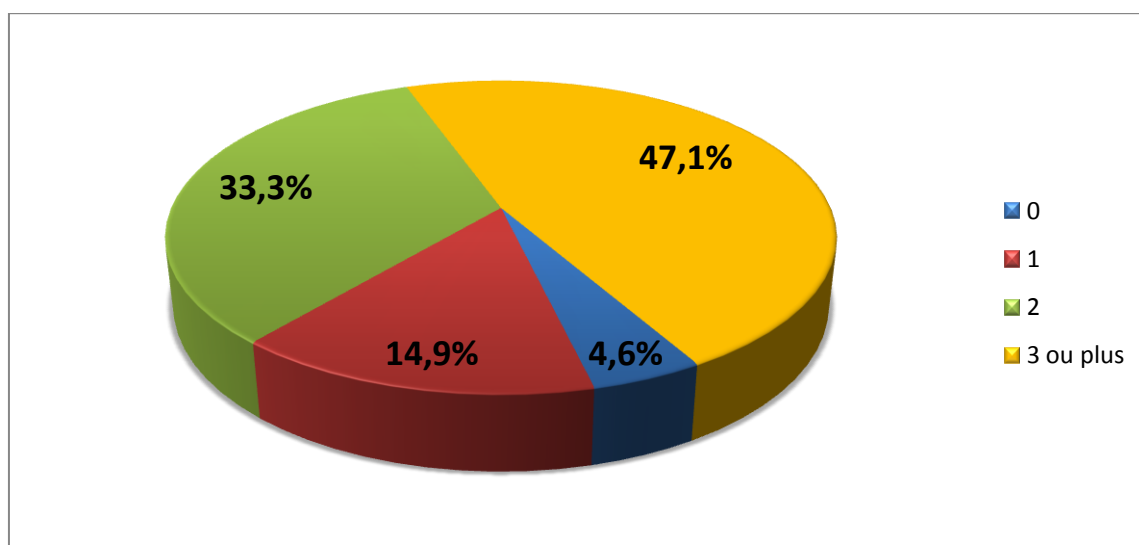
## 5.5 CARACTERISTIQUES TENSIONNELLES DE LA POPULATION

Quarante huit patients (55,2%) étaient hypertendus connus avant la chirurgie et 62,5% d'entre eux bénéficiaient d'un traitement antihypertenseur.

Le nombre moyen de traitements antihypertenseurs par patient est de  $2,5 \pm 1,2$ . Quatre patients ne reçoivent aucun traitement antihypertenseur. 41 patients (47,1%) prennent trois traitements antihypertenseurs ou plus (figure 5).



Figure 5. Nombre de traitements antihypertenseurs par patient.



68 patients (78,2%) reçoivent un traitement  $\beta$ -bloquant, 42 (48,3%) un inhibiteur calcique, 37 (42,5%) un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 23 (26,4%) un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, 23 (26,4%) un diurétique thiazidique, 8 (9,2%) un antihypertenseur central et 7 (8%) un antihypertenseur vasodilatateur.

Les chiffres tensionnels sont résumés dans le tableau 5. La PA est en moyenne de  $144 \pm 22/80 \pm 12$  mmHg en mesure clinique et de  $129 \pm 14/72 \pm 10$  mmHg en MAPA sur 24 heures.

Tableau 5. Chiffres tensionnels de la population étudiée.

Paramètres tensionnels	Population (N=87)
<b>Clinique</b>	
PAS (mmHg)	$144 \pm 22$
PAD (mmHg)	$80 \pm 12$
PP (mmHg)	$64 \pm 18$
FC (bpm)	$62 \pm 11$
<b>MAPA 24h</b>	
PAS (mmHg)	$129 \pm 14$
PAD (mmHg)	$72 \pm 10$
PP (mmHg)	$57 \pm 11$
FC (bpm)	$66 \pm 10$
<b>MAPA Jour</b>	
PAS (mmHg)	$133 \pm 15$
PAD (mmHg)	$75 \pm 11$
PP (mmHg)	$58 \pm 11$
FC (bpm)	$67 \pm 11$
<b>MAPA Nuit</b>	
PAS (mmHg)	$122 \pm 15$
PAD (mmHg)	$66 \pm 11$
PP (mmHg)	$56 \pm 11$
FC (bpm)	$62 \pm 10$

En mesure clinique, le contrôle tensionnel est obtenu pour 39 patients (44,8%) au seuil de 140/90 mmHg (tableau 6). Si on considère la PA cible (135/80 mmHg) recommandée en 2001 par l'ESC après une DA (7), 22 patients (25,3%) sont contrôlés.

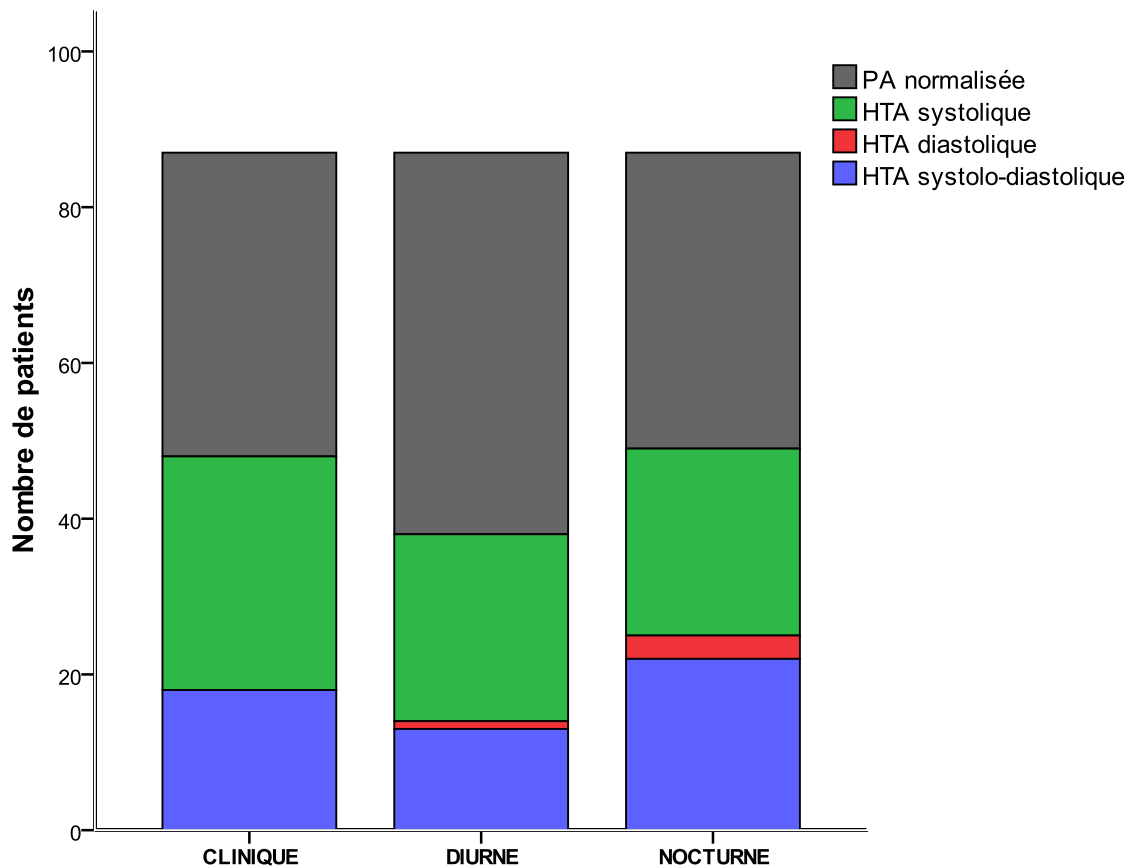
Une HTA résistante est présente chez 16 des 65 patients hypertendus en clinique pour l'objectif 135/80 mmHg (24,6%).

En MAPA (moyenne sur 24 heures), le contrôle tensionnel est obtenu pour 47 patients (54%). La PA est plus souvent contrôlée le jour que la nuit. La figure 6 représente la répartition des profils d'HTA clinique, diurne et nocturne.

**Tableau 6. Classification de la population selon le profil tensionnel.**

Type d'HTA	Population (N=87), N (%)
<b>PA clinique</b>	
PA normalisée	39 (44,8%)
HTA systolique	30 (34,5%)
HTA diastolique	0
HTA systolo-diastolique	18 (20,7%)
<b>MAPA 24h</b>	
PA normalisée	47 (54,0%)
HTA systolique	22 (25,3%)
HTA diastolique	1 (1,1%)
HTA systolo-diastolique	17 (19,5%)
<b>MAPA Jour</b>	
PA normalisée	49 (56,3%)
HTA systolique	24 (27,6%)
HTA diastolique	1 (1,1%)
HTA systolo-diastolique	13 (14,9%)
<b>MAPA Nuit</b>	
PA normalisée	38 (43,7%)
HTA systolique	24 (27,6%)
HTA diastolique	3 (3,4%)
HTA systolo-diastolique	22 (25,3%)
HTA blouse blanche	11 (12,6%)
HTA masquée	13 (14,9%)
HTA résistante (PA clinique > 135/80 mmHg)	16 (24,6%)

Figure 6. Répartition des profils d'HTA clinique, diurne et nocturne.



Les 87 patients inclus sont répartis en deux groupes en fonction de leur niveau de contrôle tensionnel. La variable utilisée pour constituer les deux groupes est la PAS des 24 heures en MAPA. Elle a été retenue pour deux raisons :

- La mesure ambulatoire, par rapport à la mesure en consultation, améliore la prédiction du risque cardiovasculaire, évalue mieux la réduction de PA sous traitement et est mieux corrélée à l'atteinte des organes cibles (25),
- La population étudiée est une population âgée. L'HTA du sujet âgé est caractérisée essentiellement par une augmentation de la PAS liée à l'augmentation de la rigidité artérielle. De plus, chez le sujet âgé, la PAS est un meilleur facteur prédictif des événements morbides et mortels liés à l'HTA que la PAD (32, 33).

La valeur seuil de cette mesure est 130 mmHg d'après les recommandations de l'ESC (25). Deux groupes sont ainsi constitués :

- Groupe 1 (N = 48) : PAS des 24 heures < 130 mmHg, PAS contrôlée,
- Groupe 2 (N = 39) : PAS des 24 heures ≥ 130 mmHg, PAS non contrôlée.

Les paramètres tensionnels des deux groupes sont résumés dans le tableau 7.

**Tableau 7. Paramètres tensionnels des deux groupes (1 et 2).**

	Groupe 1 PAS des 24h < 130 mmHg (N=48)	Groupe 2 PAS des 24h ≥ 130 mmHg (N=39)	p
<b>Clinique</b>			
PAS (mmHg)	132 ± 16	158 ± 20	< 0,0001
PAD (mmHg)	76 ± 10	84 ± 13	0,001
PP (mmHg)	56 ± 13	73 ± 18	< 0,0001
FC (bpm)	60 ± 9	66 ± 13	0,014
<b>MAPA 24h</b>			
PAS (mmHg)	119 ± 8	142 ± 9	< 0,0001
PAD (mmHg)	67 ± 6	78 ± 12	< 0,0001
PP (mmHg)	52 ± 8	64 ± 10	< 0,0001
FC (bpm)	64 ± 9	68 ± 11	0,078
<b>MAPA Jour</b>			
PAS (mmHg)	122 ± 8	145 ± 10	< 0,0001
PAD (mmHg)	70 ± 7	80 ± 12	< 0,0001
PP (mmHg)	52 ± 8	65 ± 11	< 0,0001
FC (bpm)	65 ± 9	69 ± 12	0,079
<b>MAPA Nuit</b>			
PAS (mmHg)	112 ± 9	135 ± 12	< 0,0001
PAD (mmHg)	61 ± 6	72 ± 13	< 0,0001
PP (mmHg)	50 ± 8	63 ± 10	< 0,0001
FC (bpm)	61 ± 10	64 ± 10	0,149

Les caractéristiques générales, respiratoires, biologiques, radiologiques et le niveau de rigidité aortique des deux groupes sont résumés dans le tableau 8. Nous disposons de 35 résultats (72,9 %) de polysomnographie ou polygraphie de ventilation dans le groupe 1 et de 27 résultats (69,2 %) dans le groupe 2. Le dosage du PIIINP a été effectué pour 42 patients du groupe 1 (87,5%) et pour 37 patients du groupe 2 (94,9%). Le dosage de CCL22 a été réalisé pour 24 patients du groupe 1 (50%) et pour 16 patients du groupe 2 (41%).

Les patients avec un mauvais contrôle tensionnel (groupe 2) avaient un âge plus avancé au moment de la chirurgie ( $p = 0,049$ ). L'âge au moment de l'inclusion ne diffère pas entre les deux groupes ( $p = 0,143$ ).

Les patients non contrôlés sur le plan tensionnel prennent moins de statines ( $p = 0,028$ ). Chez les patients traités par statine, la PAS des 24 heures a tendance à être plus basse ( $125 \pm 13$  vs  $131 \pm 14$  mmHg,  $p = 0,060$ ).

Sur le plan biologique, les taux plasmatiques de créatinine et de PIIINP ont tendance à être plus élevés dans le groupe 2 mais la différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,063$  et  $p = 0,135$  respectivement).

Sur le plan respiratoire, l'IAH total et l'IAH centrales sont statistiquement plus élevés dans le groupe 2 (respectivement  $p = 0,031$  et  $p = 0,004$ ). La différence entre les deux groupes est à la limite de la significativité pour la SaO<sub>2</sub> nocturne moyenne et le temps passé à moins de 90% de SaO<sub>2</sub> (respectivement  $p = 0,070$  et  $p = 0,067$ ).

La rigidité artérielle évaluée par la VOP est significativement plus élevée dans le groupe 2 ( $p = 0,005$ ) (figure 7).

Les patients chez qui il existe une dissection d'une ou des deux artères rénales sont plus nombreux dans le groupe 2, avec une différence à la limite de la significativité ( $p = 0,057$ ). La PAS des 24 heures de ces patients est statistiquement plus élevée que celle du reste de patients ( $136 \pm 15$  vs  $126 \pm 13$  mmHg,  $p = 0,018$ ). Ceci malgré l'absence de différence significative d'âge, de sexe, de VOP entre les patients avec une extension de la dissection à une artère rénale et les autres.

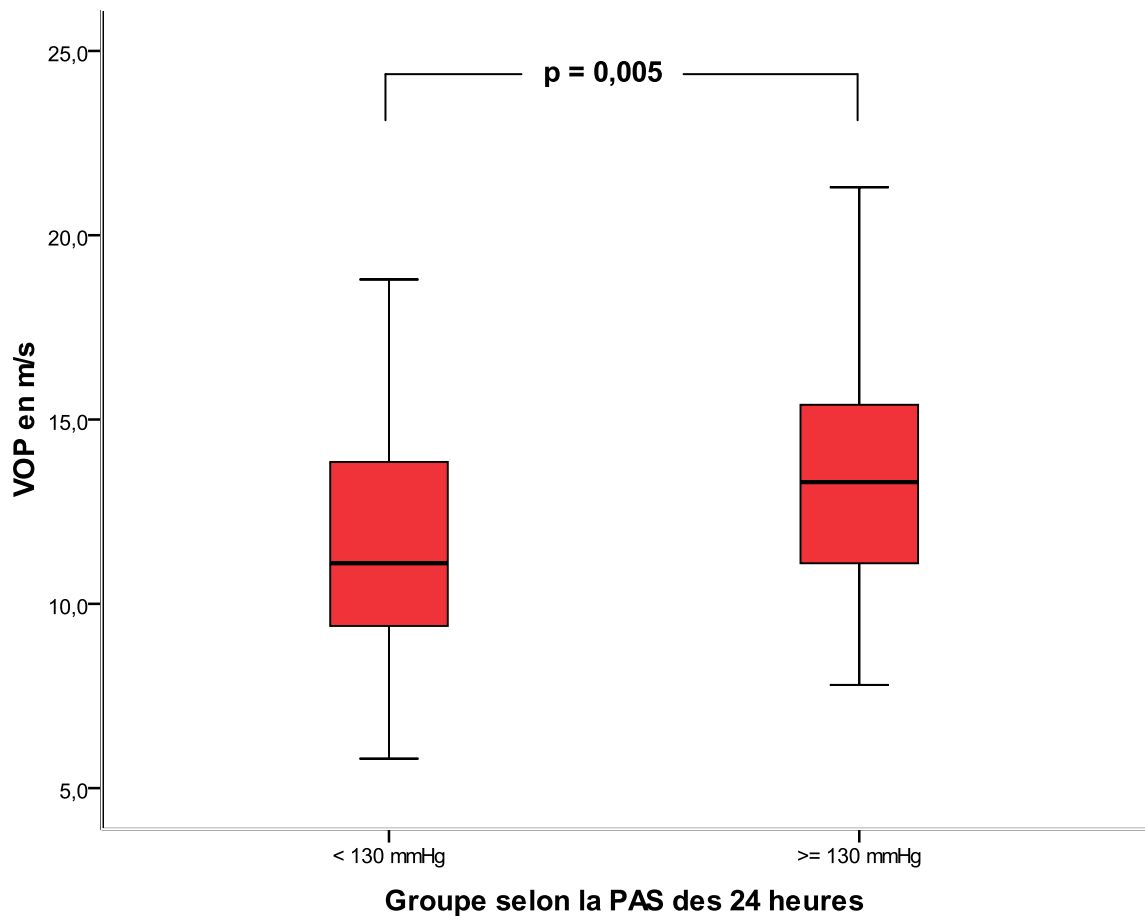
Le nombre de patients avec une artère rénale naissant du faux chenal n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes. Comme précédemment noté, dans la majorité des cas (83,3%) le faux chenal d'où naît l'artère est circulant.

**Tableau 8. Caractérisation de la population selon son statut tensionnel.**

	Groupe 1 PAS des 24h < 130 mmHg (N=48)	Groupe 2 PAS des 24h ≥ 130 mmHg (N=39)	p
Age (années)	65,7 ± 11,8	69,0 ± 9,7	0,143
Age au moment de la chirurgie (années)	59,5 ± 11,7	64,2 ± 9,3	<b>0,049</b>
Sexe (H/F)	36/12	31/8	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 4,1	25,7 ± 3,9	NS
Tabagisme (N)			
non	22	15	NS
actuel	3	2	NS
sevré	23	22	NS
Nombre de traitement anti-hypertenseur	2,5 ± 1,2	2,4 ± 1,2	NS
Traitement en cours (N, %)			
β-bloquant	40 (83,3%)	28 (71,8%)	NS
IEC	18 (37,5%)	19 (48,7%)	NS
ARA2	14 (29,2%)	9 (23,1%)	NS
Antag. calcique	23 (47,9%)	19 (48,7%)	NS
Diurétique thiazidique	13 (27,1%)	10 (25,6%)	NS
Autre traitement anti-hypertenseur	5 (10,4%)	10 (25,6%)	NS
Statine	22 (45,8%)	9 (23,1%)	<b>0,028</b>
Cholestérol total (g/L)	1,84 [1,52-2,02]	1,89 [1,62-2,11]	NS
Triglycérides (g/L)	1,00 [0,74-1,60]	0,97 [0,84-1,21]	NS
Cholestérol LDL (g/L)	1,07 ± 0,45	1,15 ± 0,34	NS
Cholestérol HDL (g/L)	0,54 ± 0,19	0,57 ± 0,23	NS
Glycémie (mmol/L)	5,2 [4,9-5,7]	5,1 [4,7-5,5]	NS
Créatininémie (μmol/L)	87,7 ± 20,0	98,3 ± 29,9	0,063
DFG (mL/min)	78,3 ± 19,1	72,0 ± 23,3	NS
CRPus (mg/L)	2,6 [1,0-4,8]	2,8 [1,6-6,4]	NS
CCL22 (pg/mL)	534 ± 221	536 ± 178	NS
Insulinémie (μUI/mL)	6,2 ± 4,3	4,3 ± 1,9	<b>0,009</b>
Index HOMA	1,2 [0,9-1,7]	1,0 [0,6-1,3]	NS
PIIINP (μg/L)	3,42 ± 1,27	3,90 ± 1,54	0,135
IAH obstructives-mixtes /h sommeil	15,4 ± 13,2	21,8 ± 18,4	NS
IAH centrales /h sommeil	2,2 [0,9-9,5]	6,3 [0-18,2]	<b>0,004</b>
IAH total /h sommeil	21,3 ± 15,5	32,6 ± 22,5	<b>0,031</b>
SaO2 nocturne moyenne (%)	93,8 ± 2,1	93,0 ± 1,6	0,070
SaO2 nocturne minimale (%)	84,1 ± 6,6	81,5 ± 9,3	NS
Temps (min) avec SaO2 < 90%	0,3 [0-3,0]	2,2 [0,1-12,4]	0,067
VOP (m/s)	11,7 ± 3,1	13,7 ± 3,6	<b>0,005</b>
Artère rénale naissant du faux chenal	12 (25%)	6 (15,4%)	NS
Dissection étendue à au moins 1 artère rénale	5 (10,4%)	11 (28,2%)	0,057
Collapsus modéré ou patent du vrai chenal	6 (12,5%)	8 (21,2%)	NS
Faux chenal circulant	17 (35,4%)	19 (48,7%)	NS

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane et quartiles [25-75] (en cas de distribution non gaussienne). Variables qualitatives exprimées en N (%). NS : non significatif.

Figure 7. VOP carotido-fémoral (m/s) en fonction du niveau de contrôle tensionnel (PAS des 24 heures < 130 mmHg ou ≥ 130 mmHg).



En analyse univariée, le nombre de traitements antihypertenseurs est négativement corrélé à la PAD clinique ( $r = -0,214$ ,  $p = 0,046$ ).

Le taux plasmatique de créatinine est corrélé positivement à la PAS en MAPA (pour la PAS des 24 heures :  $r = 0,261$ ,  $p = 0,015$ ) et à la PP en MAPA (pour la PP des 24 heures :  $r = 0,364$ ,  $p = 0,001$ ). Le DFG est négativement corrélé à la PP en MAPA (pour la PP des 24 heures :  $r = -0,253$ ,  $p = 0,018$ ). Le PIIINP est corrélé à la PP (clinique, 24 heures, jour et nuit) (pour la PP des 24 heures,  $r = 0,364$ ,  $p = 0,001$ ).

Toutes les PAS sont corrélées de façon significative :

- positivement à l'IAH total (pour la PAS des 24 heures :  $r = 0,294$ ,  $p = 0,021$ ) (figure 8),
- positivement au temps passé à moins de 90% de SaO<sub>2</sub> (pour la PAS des 24 heures :  $r = 0,287$ ,  $p = 0,048$ ).

La PAD des 24 heures et de nuit sont corrélées positivement à l'IAH total (respectivement :  $r = 0,267$ ,  $p = 0,036$  et  $r = 0,315$ ,  $p = 0,013$ ) et négativement à la SaO<sub>2</sub> nocturne minimale (respectivement :  $r = -0,319$ ,  $p = 0,012$  et  $r = -0,321$ ,  $p = 0,012$ ).

La PAS et la PP (clinique et MAPA) sont corrélées à la VOP (pour la PAS des 24 heures :  $r = 0,390$ ,  $p < 0,001$ , pour la PP des 24 heures :  $r = 0,314$ ,  $p = 0,003$ ) (figure 9).

En analyse multivariée, la PAS des 24 heures est indépendamment et positivement corrélée à l'IAH total ( $\beta = 0,352$ ,  $p = 0,024$ ).

Figure 8. Corrélation bivariée entre la PAS des 24 heures (mmHg) en MAPA et l'IAH / heure de sommeil.

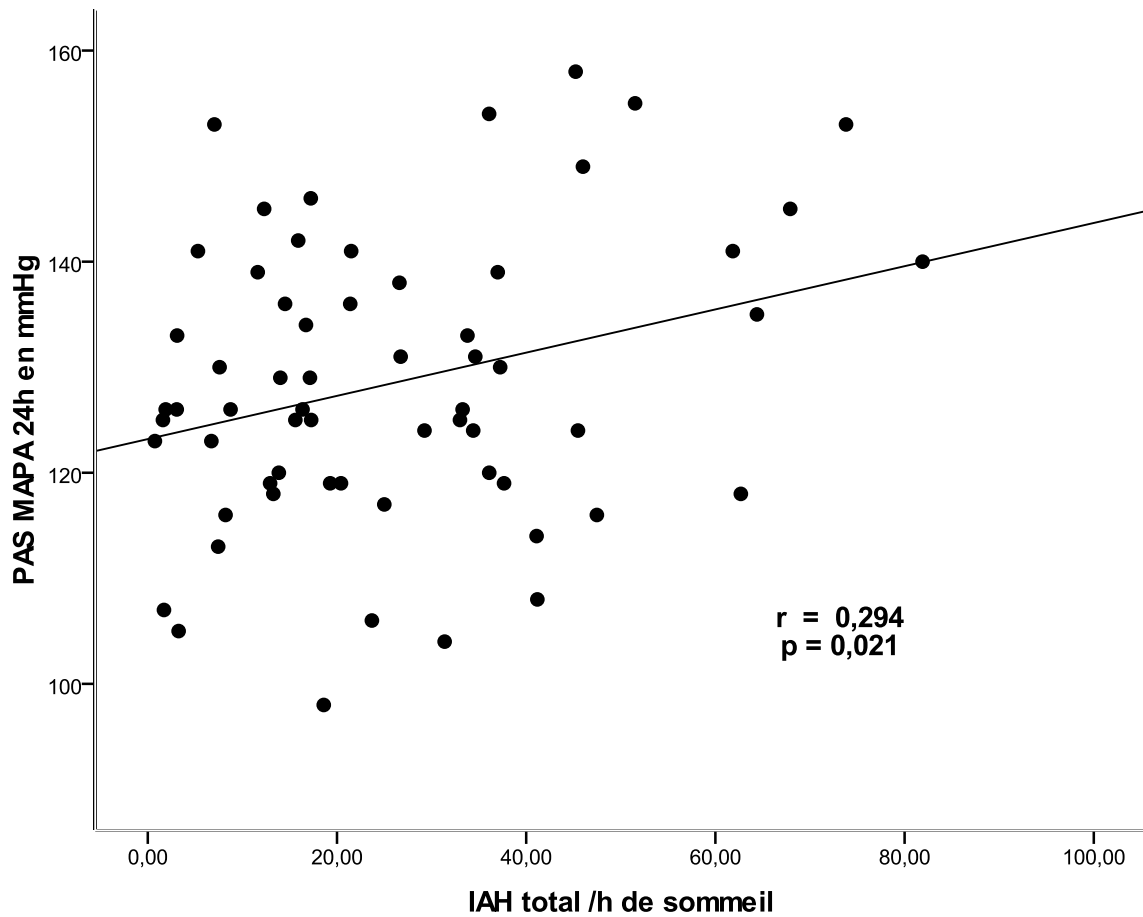
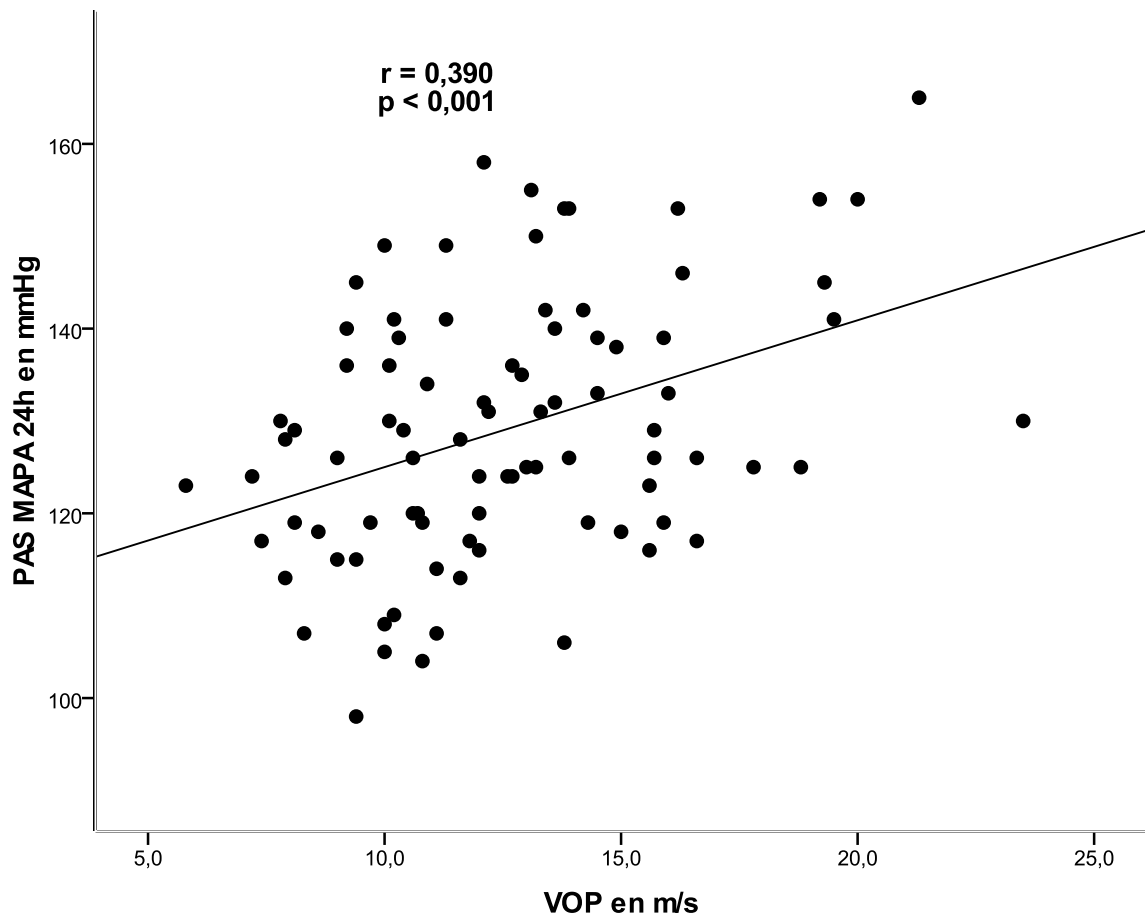




Figure 9. Corrélation bivariée entre la PAS des 24 heures (mmHg) en MAPA et la VOP carotido-fémoral (m/s).



75% des patients ne sont pas à l'objectif fixé par l'ESC (PA clinique < 135/80 mmHg).  
46% des patients ne sont pas contrôlés en MAPA sur 24 heures.

**Les facteurs prédictifs d'un mauvais contrôle tensionnel sont :**

- une rigidité aortique élevée,
- des événements respiratoires nocturnes fréquents et désaturants,
- la non-prescription de statine,
- une créatininémie élevée.

## 5.6. RIGIDITE AORTIQUE DANS LA POPULATION

La VOP moyenne dans la population est de  $12,6 \pm 3,5$  m/s avec un minimum de 5,8 m/s et un maximum de 23,5 m/s.

On constitue deux groupes de patients en prenant comme seuil 12 m/s, d'après les recommandations des Sociétés Européennes d'HTA et de Cardiologie de 2007 (25) :

- groupe A (N = 44) : VOP  $\leq 12$  m/s (VOP moyenne =  $9,9 \pm 1,5$  m/s),
- groupe B (N = 43) : VOP  $> 12$  m/s (VOP moyenne =  $15,3 \pm 2,6$  m/s).

Nous disposons de 30 résultats (68,2%) de polysomnographie ou polygraphie de ventilation dans le groupe A et de 32 résultats (74,4 %) dans le groupe B. Le dosage du PIIINP a été effectué pour 41 patients du groupe A (93,2%) et pour 38 patients du groupe B (88,4%). Le dosage de CCL22 a été réalisé pour 19 patients du groupe A (43,2%) et pour 21 patients du groupe B (48,8%).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour les facteurs de risque cardiovasculaire, les paramètres respiratoires, le nombre et le type de traitements, les caractéristiques radiologiques.

Sur le plan biologique, le taux de créatinine est statistiquement plus élevé dans le groupe B que dans le groupe A ( $98,4 \pm 27,5$  vs  $86,6 \pm 21,8$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,028$ ). Le DFG est plus bas dans le groupe B, mais la différence n'atteint pas le seuil de significativité ( $72,3 \pm 19,7$  vs  $78,6 \pm 22,3$  mL/min,  $p = 0,167$ ). Le taux plasmatique de CCL22 est statistiquement plus élevé dans le groupe B ( $603 \pm 173$  vs  $455 \pm 210$  pg/mL,  $p = 0,020$ ). Le taux moyen de PIIINP ne diffère pas entre les deux groupes ( $3,84 \pm 1,82$  groupe B vs  $3,47 \pm 0,89$   $\mu\text{g/L}$  groupe A,  $p = 0,262$ ).

Les patients du groupe B ont une PAS plus élevée (pour la PAS des 24 heures :  $134 \pm 13$  vs  $124 \pm 13$  mmHg,  $p = 0,001$ ) et une FC plus élevée (pour la FC des 24 heures :  $68 \pm 11$  vs  $63 \pm 9$  bpm,  $p = 0,017$ ).

Il y a statistiquement plus de patients ayant bénéficié d'un remplacement de la crosse aortique ou de la pose par voie endovasculaire d'une endoprothèse aortique dans le groupe B : 4 patients (9,1%) dans le groupe A vs 11 patients (25,6%) dans le groupe B ( $p = 0,042$ ). La VOP moyenne de ces patients est plus élevée que celle du reste des patients ( $14,1 \pm 4,0$  vs  $12,3 \pm 3,3$  m/s), avec une différence à la limite de la significativité ( $p = 0,063$ ). Et ceci malgré l'absence de différence significative d'âge, de sexe, de valeurs des paramètres biologiques entre les patients sans remplacement de la crosse ou endoprothèse aortique et les autres.

Aucune différence sur l'état de l'aorte d'aval n'est notée entre les deux groupes.

En analyse univariée, la VOP est corrélée avec les taux plasmatiques de créatinine ( $r = 0,304$ ,  $p = 0,004$ ) (figure 10) et de PIIINP ( $r = 0,271$ ,  $p = 0,016$ ) (figure 11). La corrélation avec le taux plasmatique de CCL22 est à la limite de la significativité ( $r = 0,309$ ,  $p = 0,056$ ). Il existe une tendance de corrélation négative entre la VOP et le DFG ( $r = -0,207$ ,  $p = 0,055$ ).

Comme noté précédemment, la PAS et la PP sont corrélées à la VOP (pour la PAS des 24 heures :  $r = 0,390$ ,  $p < 0,001$ , pour la PP des 24 heures :  $r = 0,314$ ,  $p = 0,003$ ).

En analyse multivariée, la VOP est indépendamment et positivement corrélée à la PAS des 24 heures ( $\beta = 0,237$ ,  $p = 0,026$ ) et à la créatininémie ( $\beta = 0,345$ ,  $p = 0,002$ ).

**Figure 10. Corrélation bivariée entre le taux plasmatique de créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) et la VOP carotido-fémoral (m/s).**

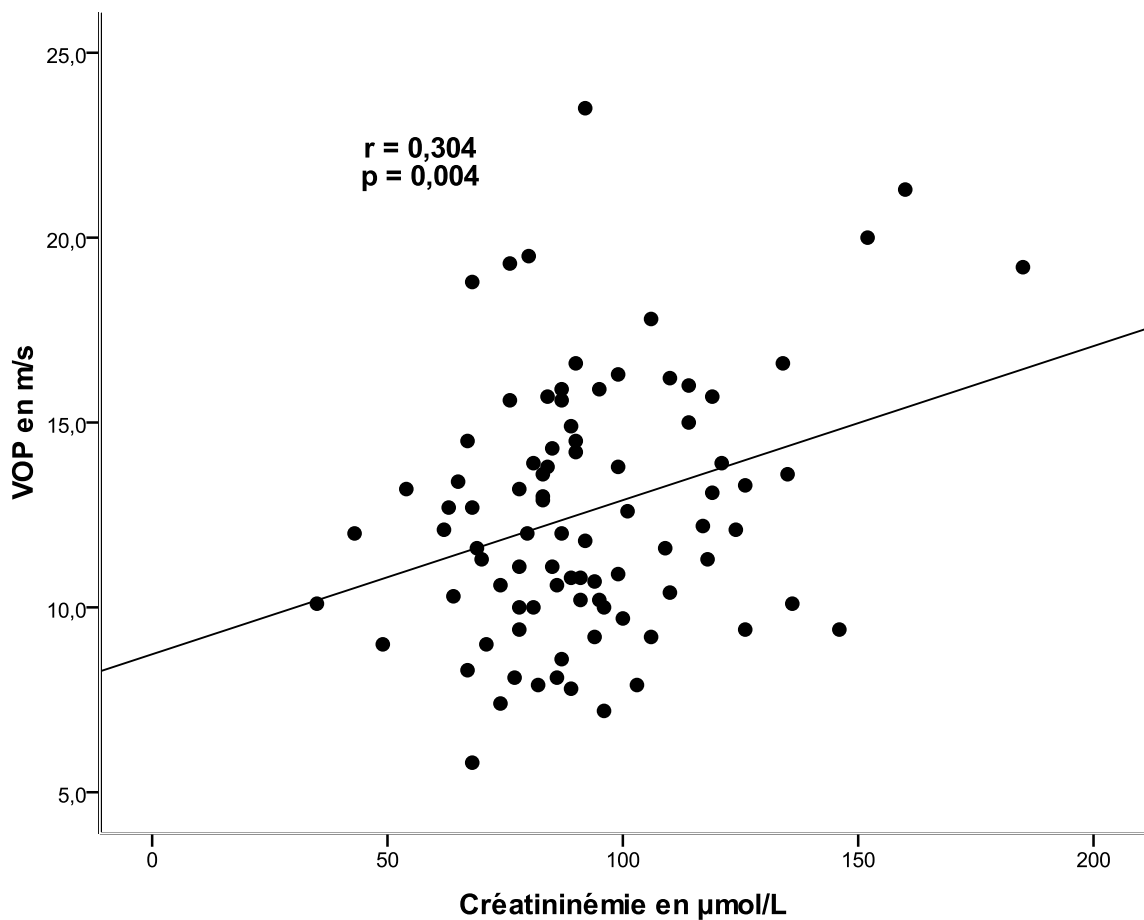
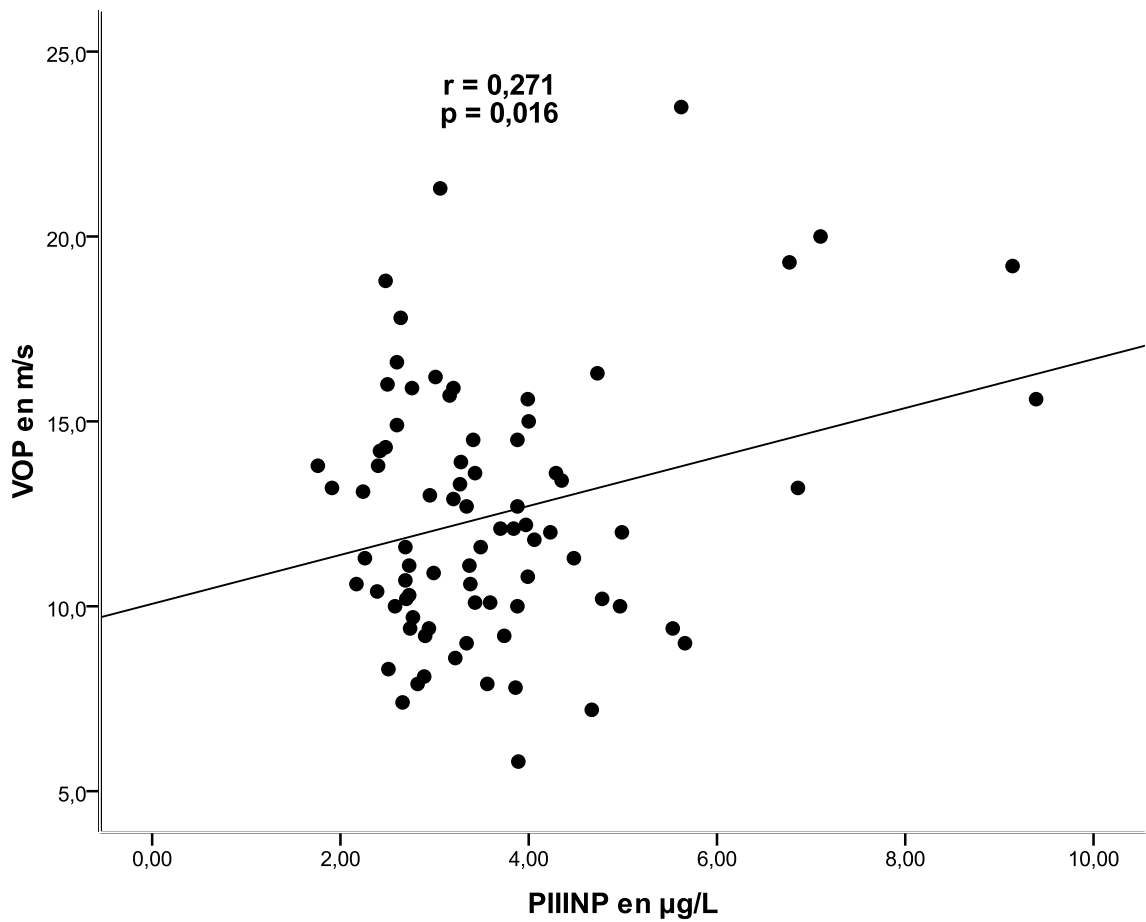


Figure 11. Corrélation bivariée entre le taux plasmatique de PIIINP ( $\mu\text{g/L}$ ) et la VOP carotido-femorale (m/s).



La rigidité aortique est élevée dans la population.

**Les facteurs associés à une rigidité aortique élevée sont :**

- une PAS élevée,
- une FC élevée,
- des taux plasmatiques élevés de créatinine, de PIIINP et de CCL22,
- une longueur importante de matériel prothétique dans l'aorte.

## 5.7 ÉVOLUTION DU DIAMÈTRE AORTIQUE

L'évolution du diamètre aortique a été étudiée chez 69 patients (pas d'imagerie disponible pour 13 patients, délai entre les deux imageries inférieur à 6 mois pour 4 patients et première imagerie non disponible pour un patient). La durée moyenne entre les deux imageries est de  $40,4 \pm 22,6$  mois, avec un minimum 6 mois et un maximum de 80 mois.

Seule la progression de diamètre maximale a été prise en compte, permettant ainsi le calcul de la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique (en mm/an).

L'évolution maximale du diamètre se situe dans la majorité des cas au niveau de l'isthme aortique (segment 3) (47,7% des patients chez lesquels il y a une progression du diamètre). La médiane de la vitesse maximale de progression est de 0,8 mm/an avec un minimum de 0 et un maximum de 10,9 mm/an. 25 patients (36,2%) n'ont pas d'évolution des mensurations aortiques.

On constitue trois groupes de patients selon la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique :

- groupe I (N = 25) : absence de progression du diamètre aortique,
- groupe II (N = 27) : vitesse maximale de progression  $\leq 2$  mm/an (0,9 [0,5-1,6] mm/an),
- groupe III (N= 17) : vitesse maximale de progression  $> 2$  mm/an (4,0 [2,7-6,4] mm/an).

Les caractéristiques générales, respiratoires, biologiques, hémodynamiques et radiologiques des trois groupes sont résumées dans le tableau 9.

Nous disposons de 15 résultats (60%) de polysomnographie ou polygraphie de ventilation dans le groupe I, de 21 résultats (77,8%) dans le groupe II et de 16 résultats (94,1%) dans le groupe III. Le dosage du PIIINP a été effectué pour 24 patients (96%) du groupe I, pour 24 patients (88,9%) du groupe II et pour 16 patients (94,1%) du groupe III. Le dosage de CCL22 a été réalisé pour 7 patients (28%) du groupe I, pour 16 patients (59,3%) du groupe II et pour 10 patients (58,8%) du groupe III.

Il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes pour les facteurs de risque cardiovasculaire, les paramètres respiratoires, le nombre et le type de traitements et la VOP.

Sur le plan biologique, les patients avec une vitesse de progression plus rapide tendent à avoir un taux plasmatique de CRPus plus élevé, mais la différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,103$ ).

La répartition des patients chez qui persiste un faux chenal totalement circulant dans les trois groupes diffère d'une distribution théorique : 5 patients (20%) dans le groupe I, 17 patients (63%) dans le groupe II et 10 patients (58,8%) dans le groupe III ( $p = 0,004$ ). De la même manière, le nombre de patients chez qui persiste un faux chenal circulant est statistiquement différent entre les groupes I et III : 5 patients (20%) dans le groupe I et 10 patients (58,8%) dans le groupe III ( $p = 0,010$ ). La vitesse de progression du diamètre est statistiquement plus élevée chez les patients ayant un faux chenal totalement circulant (1,7 [0,4-2,8] vs 0 [0-1,1] mm/an,  $p = 0,001$ ).

A noter que parmi les patients ayant un faux chenal totalement circulant ou partiellement thrombosé (n = 43), 16 (37,2%) ont une vitesse maximale de progression < 1 mm/an.

**Tableau 9. Caractérisation de la population selon la vitesse maximale de progression du diamètre aortique.**

	Groupe I absence de progression  (N=25)	Groupe II vitesse maximale de progression ≤ 2 mm/an  (N=27)	Groupe III vitesse maximale de progression > 2 mm/an  (N=17)	p
Age (années)	67,6 ± 11,0	66,9 ± 9,6	64,7 ± 12,5	NS
Age au moment de la chirurgie (années)	62,5 ± 11,1	60,0 ± 10,7	60,3 ± 12,1	NS
Sexe (H/F)	18/7	21/6	14/3	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 3,9	25,4 ± 3,8	25,1 ± 3,3	NS
Tabagisme (N)				
non	12	11	6	NS
actuel	0	3	1	NS
sevré	13	13	10	NS
Traitement en cours (N, %)				
β-bloquant	19 (76%)	22 (81,5%)	16 (94,1%)	NS
IEC	11 (44%)	15 (55,6%)	4 (23,5%)	NS
ARA2	9 (36%)	5 (18,5%)	5 (29,4%)	NS
Antag. calcique	13 (52%)	12 (44,4%)	11 (64,7%)	NS
Diurétique thiazidique	9 (36%)	4 (14,8%)	4 (23,5%)	NS
Autre traitement anti-hypertenseur	4 (16%)	2 (7,4%)	5 (29,4%)	NS
Statine	7 (28%)	11 (40,7%)	6 (35,3%)	NS
Cholestérol total (g/L)	1,84 [1,54-2,04]	1,92 [1,61-2,25]	1,70 [1,51-1,94]	NS
Triglycérides (g/L)	0,95 [0,82-1,42]	0,96 [0,61-1,31]	1,09 [0,90-1,68]	NS
Cholestérol LDL (g/L)	1,08 ± 0,29	1,14 ± 0,38	0,97 ± 0,31	NS
Cholestérol HDL (g/L)	0,54 ± 0,17	0,61 ± 0,26	0,45 ± 0,14	NS
Glycémie (mmol/L)	5,2 [4,8-5,6]	5,1 [4,7-5,9]	5,2 [4,8-5,5]	NS
Créatininémie (μmol/L)	88,3 ± 22,6	88,1 ± 19,6	98,4 ± 24,0	NS
DFG (mL/min)	78,5 ± 25,7	77,3 ± 15,2	70,6 ± 16,5	NS
CRPus (mg/L)	2,8 [1,8-4,5]	2,1 [0,7-5,6]	4,3 [1,3-20,4]	0,103
CCL22 (pg/mL)	498 ± 171	521 ± 217	555 ± 187	NS
Insulinémie (μUI/mL)	6,1 ± 4,9	5,5 ± 3,1	5,2 ± 1,4	NS
Index HOMA	1,1 [0,7-1,5]	1,2 [0,9-1,4]	1,2 [0,9-1,4]	NS
PIIINP (μg/L)	3,50 ± 1,12	3,52 ± 1,61	3,55 ± 0,98	NS
IAH obstructives-mixtes /h sommeil	16,4 ± 13,4	16,3 ± 14,6	20,0 ± 18,9	NS
IAH centrales /h sommeil	1,7 [0,2-20,1]	3,4 [0,6-13,9]	3,2 [1,0-14,6]	NS
IAH total /h sommeil	26,1 ± 22,0	24,8 ± 18,6	27,3 ± 20,3	NS
SaO2 nocturne moyenne (%)	93,3 ± 1,9	93,9 ± 1,7	92,4 ± 1,9	NS
SaO2 nocturne minimale (%)	82,0 ± 8,1	85,6 ± 5,9	81,7 ± 8,3	NS
Temps (min) avec SaO2 < 90%	1,5 [0-11,5]	0,3 [0-2,4]	5,3 [0-21,5]	NS
VOP (m/s)	11,9 ± 4,1	12,4 ± 3,0	13,3 ± 2,9	NS
MAPA 24h				
PAS (mmHg)	128,8 ± 14,0	125,2 ± 12,1	133,8 ± 15,0	0,126
PAD (mmHg)	71,4 ± 12,3	70,1 ± 8,2	74,5 ± 11,5	NS
PP (mmHg)	57,4 ± 10,9	55,1 ± 9,9	59,3 ± 10,0	NS
FC (bpm)	63,4 ± 8,5	66,5 ± 10,3	65,3 ± 10,5	NS
Faux chenal circulant	5 (20%)	17 (63,0%)	10 (58,8%)	<b>0,004</b>

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane et quartiles [25-75] (en cas de distribution non gaussienne). Variables qualitatives exprimées en N (%). NS : non significatif.

Chez les patients ayant présentés une progression de leur diamètre aortique (groupes II et III, N = 44), nous réalisons une analyse des corrélations bivariées.

La vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique est corrélée positivement à la PAS des 24 heures ( $r = 0,336$ ,  $p = 0,026$ ) (figure 12). La PAD des 24 heures tend à lui être aussi corrélée ( $r = 0,271$ ,  $p = 0,075$ ).

Sur le plan biologique, elle est corrélée positivement au taux plasmatique de CRPus ( $r = 0,412$ ,  $p = 0,005$ ) (figure 13).

Sur le plan respiratoire, il existe une corrélation négative entre la vitesse maximale de progression et la SaO2 nocturne moyenne ( $r = -0,376$ ,  $p = 0,026$ ).

En analyse multivariée, la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique est indépendamment et positivement corrélée à la PAS des 24 heures ( $\beta = 0,324$ ,  $p = 0,046$ ) et au taux plasmatique de CRPus ( $\beta = 0,337$ ,  $p = 0,038$ ).

**Figure 12. Corrélation bivariée entre la PAS des 24 heures (mmHg) en MAPA et la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique (log, mm/an).**

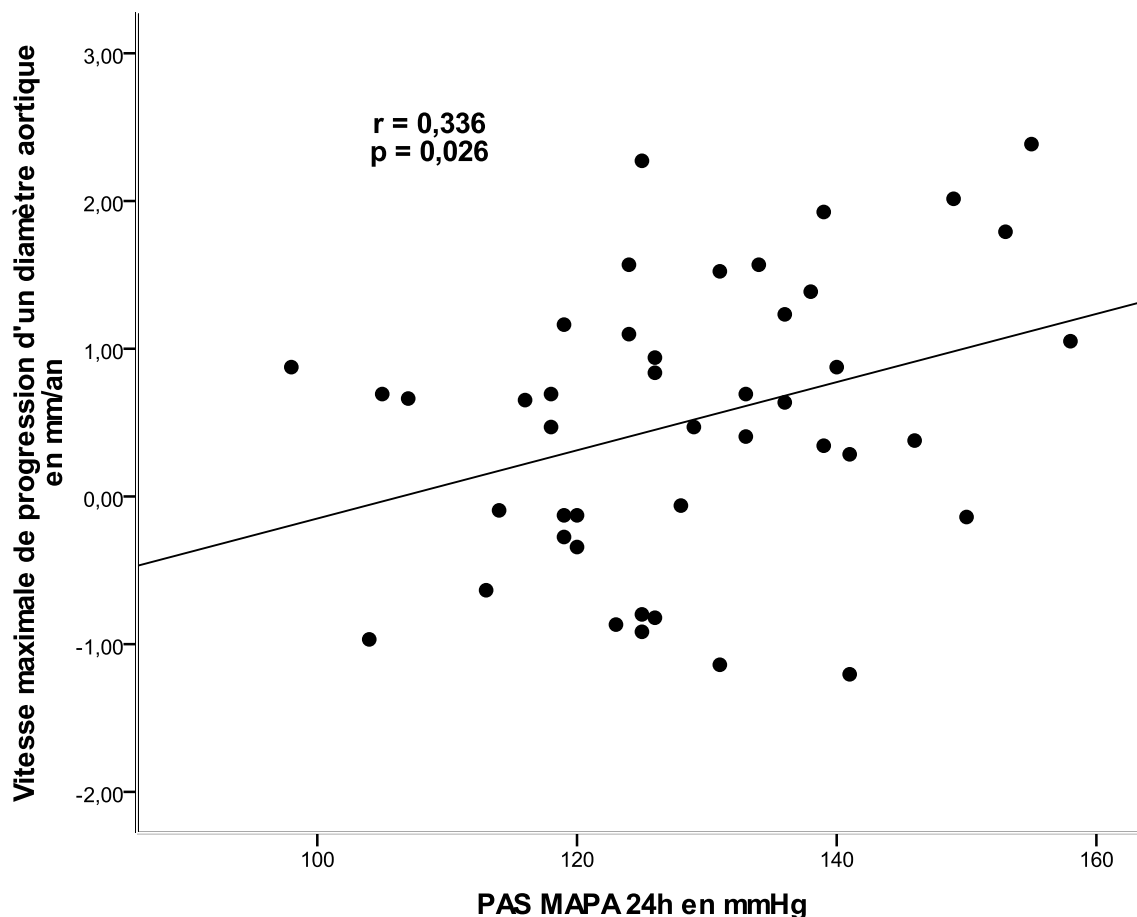
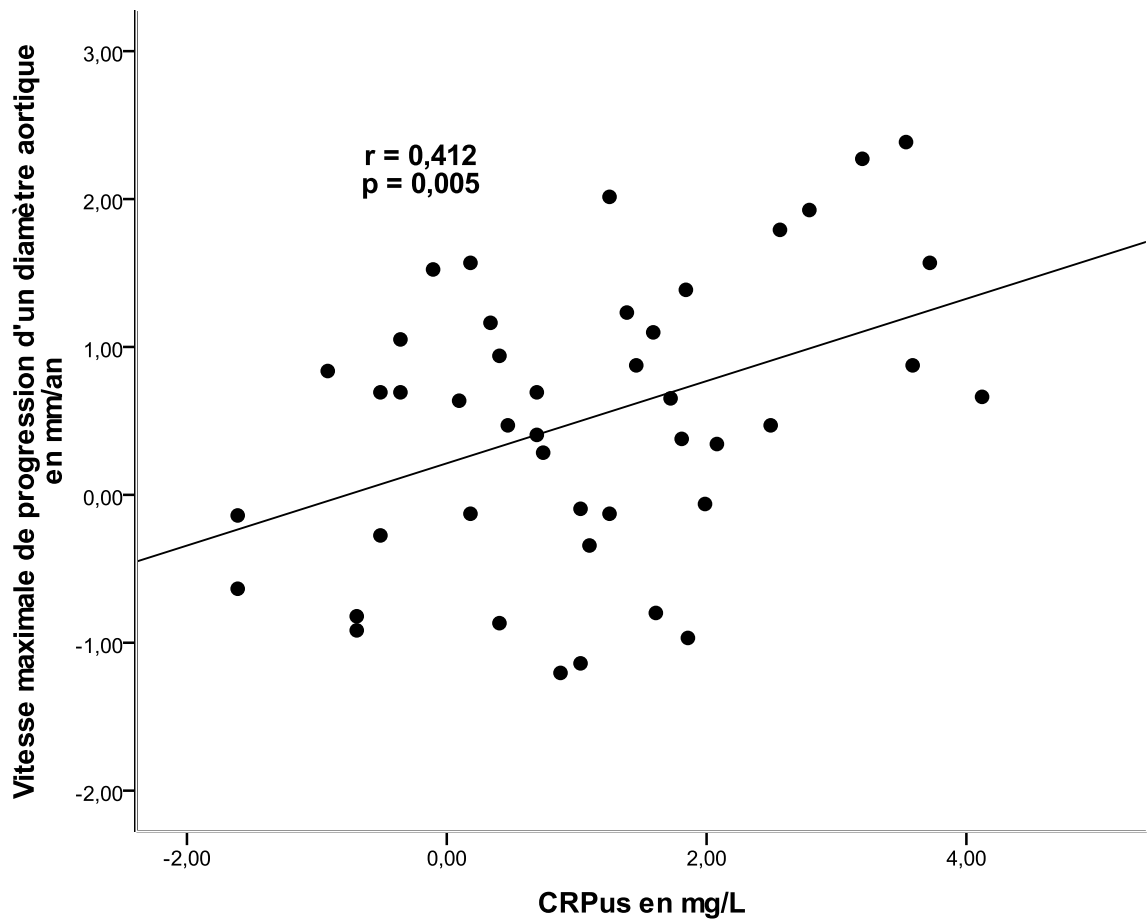


Figure 13. Corrélation bivariée entre le taux plasmatique de CRPus (log, mg/L) et la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique (log, mm/an).



**Les facteurs associés à une progression du diamètre aortique après chirurgie sont :**

- un faux chenal circulant,
- un taux plasmatique élevé de CRPus,
- une PAS élevée,
- une SaO<sub>2</sub> nocturne basse.



## 6. DISCUSSION

Malgré les progrès techniques dans la prise en charge préopératoire, peropératoire et postopératoire des patients atteints d'une DA ou d'un HA de type A, la mortalité hospitalière reste élevée, entre 7 et 30% selon les centres (3). Elle s'élève à 26,6% d'après les données de l'IRAD (3). La mortalité hospitalière des 311 patients opérés au CHU de Grenoble entre janvier 1990 et octobre 2009 est de 17%. Ces chiffres excluent cependant les patients à haut risque récusés à la chirurgie. La survie à long terme varie de 52 à 94% à un an, et de 45 à 88% à 5 ans selon les études (3). Elle est estimée à  $96,1\% \pm 2,4\%$  à un an et  $90,5\% \pm 3,9\%$  à trois ans par l'IRAD (3). Les résultats de notre série sont comparables. Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective de la survie sur 19 ans, période durant laquelle les techniques opératoires et de réanimation ont évoluées. Une étude comparant les taux de survie en fonction des méthodes de prise en charge pré-opératoire, peropératoire et postopératoire serait nécessaire.

Seules deux études se sont intéressées au contrôle tensionnel chez les patients vivants opérés d'une DA ou d'un HA de type A. De plus, elles ont été réalisées chez très peu de patients (12, 13). Une seule des deux a utilisé la MAPA, mais seulement chez 10 patients (12). A notre connaissance, aucune étude n'a analysé la rigidité aortique dans cette population. Les principaux résultats de notre étude, menée dans une large population de patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A, sont les suivants :

- Il s'agit d'une population âgée présentant une HTA systolique de façon prédominante, mal contrôlée puisque trois quart des patients ne sont pas à l'objectif fixé par l'ESC (PA clinique < 135/80 mmHg) et 46% ne sont pas contrôlés en MAPA,
- Les facteurs prédictifs d'un mauvais contrôle tensionnel sont une rigidité aortique élevée, des événements respiratoires nocturnes fréquents et désaturants, la non-prescription de statine et un taux plasmatique de créatinine élevé,
- La rigidité aortique est élevée dans cette population, élément en faveur d'un pronostic cardiovasculaire moins favorable,
- Les facteurs associés à une rigidité aortique élevée sont une longueur importante de matériel prothétique dans l'aorte, une PAS élevée, des taux plasmatiques de créatinine, de PIIINP et de CCL22 élevés et une FC élevée,
- Les facteurs associés à une progression du diamètre aortique après chirurgie sont la présence d'un faux chenal circulant, une inflammation systémique, des chiffres tensionnels élevés et une SaO<sub>2</sub> nocturne basse.

### 6.1 CONTROLE TENSIONNEL CHEZ LES PATIENTS OPERES D'UNE DISSECTION OU D'UN HEMATOME DE L'AORTE THORACIQUE DE TYPE A

#### 6.1.1 Importance et mode d'évaluation du contrôle tensionnel

L'absence de contrôle tensionnel a été identifiée comme un facteur prédictif de mauvais pronostic à long terme chez les patients avec antécédent de DA de type B (11). Une étude menée chez 168 patients opérés d'une DA de type A a démontré qu'une PAS élevée au cours du suivi constitue un facteur de risque indépendant de dilatation aortique et de réopération tardive (30). Le contrôle tensionnel est donc une priorité dans le suivi de ces patients. Pourtant, seulement deux études se sont intéressées à ce sujet et seule une d'entre elles a

utilisé la MAPA et chez seulement 10 patients comme moyen d'évaluation du contrôle tensionnel (12, 13).

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2001 sur la DA ne précisent pas sur quel mode la PA doit être suivie chez les patients opérés. Pourtant, il est reconnu que la MAPA évalue mieux la réduction de PA sous traitement et prédit mieux le risque cardiovasculaire du fait du nombre élevé de mesures et de la prise en compte de la période nocturne. De plus, la prévalence de l'HTA masquée dans notre population s'élève à 14,9%, chiffre concordant avec la prévalence retrouvée dans une revue récente de la littérature (entre 8 et 20% selon les populations étudiées) (34). Cela représente un nombre relativement important de sujets, si on considère qu'un contrôle strict de la PA est requis dans cette population. Enfin, les résultats de notre étude montre que l'HTA nocturne est fréquente et peut donc être sous diagnostiquée par la simple mesure clinique ou l'automesure. La MAPA représente donc une méthode simple et performante pour suivre la PA des sujets opérés.

### *6.1.2 Contrôle tensionnel et rigidité aortique*

En 2001, la Société Européenne de Cardiologie a spécifié que la PA cible après chirurgie d'une DA de type A est de 135/80 mmHg (7). Si on considère ce seuil, 75 % des patients de notre étude ne sont pas contrôlés en mesure clinique. Une HTA sévère est présente chez 75% des 20 patients avec antécédent de DA de type A ou B non opérés dans l'étude de Grajek et al (12). Par contre, dans l'étude de Eggebrecht et al. (13), 40% des 40 patients avec DA chronique (type A ou B) sont non contrôlés en clinique. Cela pourrait être expliqué par la différence du nombre de traitements antihypertenseurs entre les 3 études :  $2,5 \pm 1,2$  dans notre étude,  $3,1 \pm 0,9$  dans l'étude de Grajek et al, médiane de 4 (1-6) avec 48% des patients recevant plus de 5 traitements antihypertenseurs dans l'étude de Eggebrecht et al. Cela confirme qu'un meilleur contrôle tensionnel peut être obtenu avec une thérapeutique antihypertensive plus agressive. D'ailleurs, dans notre étude, le pourcentage de patients non contrôlés diminue de 75% à 39% si on considère uniquement les sujets non contrôlés par trois traitements ou plus (16 sur 41 patients).

Dans notre étude, la PAS ne diminue pas de façon significative avec le nombre de traitements antihypertenseurs, contrairement à la PAD. Cela suggère que la PAD répond mieux au traitement antihypertenseur que la PAS dont le contrôle est plus difficile. Il en découle une prévalence élevée d'HTA systolique isolée dans cette population malgré les thérapeutiques antihypertensives. Plusieurs études ont mis en évidence ce même phénomène (35-37).

La rigidité aortique élevée dans notre population dont la moyenne d'âge est de 67 ans, contribue à l'élévation de la PAS et probablement à l'efficacité insuffisante des traitements antihypertenseurs. Les traitements ont peu d'effet car ils agissent essentiellement au niveau des résistances artérielles périphériques et ont une action préférentielle sur la PAD. Cette prévalence importante d'HTA systolique isolée dans notre population est d'autant plus préoccupante qu'une PP élevée est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (38).

### *6.1.3 Contrôle tensionnel et statines*

Les statines sont incontournables dans la prise en charge des patients à risque cardiovasculaire élevé. Deux mécanismes d'action peuvent être à l'origine de leur efficacité. Le premier, le plus connu, est la baisse du taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol. Le deuxième serait un effet pléiotrope direct (anti-inflammatoire et anti-prolifératif). Ces dernières années, un troisième mécanisme de protection cardiovasculaire a été avancé par de nombreux auteurs (39-44) : les statines pourraient aussi agir en diminuant la PA. Dans notre étude, les résultats suggèrent qu'un tel mécanisme d'action pourrait permettre un meilleur contrôle tensionnel des patients traités.

Ce mécanisme a été réfuté récemment par une équipe italienne qui a réalisé un essai randomisé en double aveugle, incluant plus de 500 patients présentant une HTA modérée. Les auteurs n'ont constaté aucune baisse supplémentaire de PA en MAPA sur 24 heures, dans le groupe sous statine par rapport au groupe placebo (45). Une étude récente a montré que l'effet des statines sur la PA est d'autant plus important que la PA est élevée et donc moins évident en cas d'HTA modérée comme dans l'étude précédente (46). Cela pourrait expliquer pourquoi notre population tire bénéfice d'un traitement complémentaire par statine.

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer cet effet des statines, et notamment leur possible action sur la rigidité des gros vaisseaux (47). Cette action serait responsable d'une diminution préférentielle de la PAS, ce qui est concordant avec les résultats de notre étude. Cependant nous ne mettons pas en évidence dans notre travail de différence dans le taux de prescription de statines entre les deux groupes de rigidité aortique.

Notre étude ne permet pas d'affirmer avec force que les statines ont un rôle bénéfique sur la PA, car le traitement antihypertenseur associé est différent pour chaque patient et ne peut être standardisé. Des études complémentaires seraient nécessaires pour analyser l'effet et les mécanismes d'action des statines sur la PA dans cette population de patients hypertendus à très haut risque cardiovasculaire.

### *6.1.4 Contrôle tensionnel et paramètres respiratoires nocturnes*

La relation entre SAOS et HTA est maintenant bien établie (48, 49). Le principal mécanisme à l'origine de l'HTA chez les patients apnéiques est l'augmentation des résistances vasculaires périphériques, essentiellement médiée par une vasoconstriction due à une augmentation de l'activité sympathique. L'HTA étant le principal facteur de risque de survenue d'une DA, on peut légitimement se demander s'il existe une association entre SAOS et DA.

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à cette association (50). Elle a comparé un groupe de 19 patients hypertendus à 19 patients avec antécédent de DA de type A opérées ou de type B traitée médicalement. Les patients avec antécédent de DA avaient un IAH significativement plus élevé et présentaient plus fréquemment un SAOS sévère que dans le groupe contrôle. Les auteurs de cette étude ont suggéré qu'une augmentation de la pression transmurale au niveau de la paroi aortique (résultant de l'élévation de la PA et de la

diminution de la pression intra-thoracique lors des apnées obstructives) pourrait favoriser la survenue d'une pathologie aortique.

Cette prévalence importante de SAOS chez les patients avec antécédent de DA est confirmée par notre étude qui retrouve un SAS chez 57,5% des patients opérés, sachant que plusieurs patients ont refusé le dépistage. La prévalence élevée est retrouvée quel que soit le motif de chirurgie (DA ou HA). Cela confirme la nécessité de proposer un enregistrement polygraphique ou polysomnographique à tous les patients opérés. Ce dépistage est d'autant plus important qu'il existe dans notre étude une relation entre non-contrôle tensionnel et sévérité des évènements respiratoires, et que l'HTA est à prédominance nocturne (56% d'HTA nocturne). La prévalence élevée d'HTA résistante dans notre population incite également à la recherche d'un SAOS (25).

Il serait intéressant d'étudier les effets de la pression positive continue (PPC), traitement de référence du SAOS, sur la PA des patients avec antécédent de DA ou HA. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au bénéfice de la PPC sur la PA des patients avec antécédent de pathologie aortique.

Notre étude a montré que le contrôle tensionnel est d'autant moins bon que les paramètres respiratoires sont pathologiques, mais elle n'a pas établi de lien entre la rigidité aortique et les évènements respiratoires, contrairement à d'autres études réalisées chez des patients apnéiques (51, 52).

#### *6.1.5 Contrôle tensionnel et artères rénales*

Les conséquences sur la PA d'une ischémie rénale dynamique sont difficilement analysables dans notre population car le collapsus du vrai chenal est intermittent et modéré dans 13 cas sur 14. Tous les patients chez qui il existait une ischémie rénale avérée avec collapsus patent du vrai chenal ont bénéficié d'un traitement endovasculaire.

L'incidence de la DA étendue aux artères rénales varie de 12 à 60% en fonction des études (53). Ces différences semblent dues au mode de dépistage (angiographie rénale vs autopsie) (54). Dans notre étude, d'après les données recueillies dans les dossiers médicaux, 19 patients (21,8%) présentent une dissection rénale unilatérale ou bilatérale. D'après les données radiologiques, 16 patients (21,6%) sur les 74 dont les dernières imageries ont été analysées ont une ou les deux artères rénales disséquées.

Il peut en résulter une ischémie d'aval et une HTA rénovasculaire (mécanisme d'ischémie statique). Le nombre de patients avec une ou deux artères rénales disséquées est plus élevé chez les patients dont la PAS est non contrôlée (groupe 2), mais la différence est à la limite de la significativité ( $p = 0,057$ ). Une ischémie rénale sous jacente peut contribuer au déséquilibre tensionnel. Cependant la mesure de la PA ne semble pas être un outil très spécifique pour dépister une souffrance ischémique rénale. Il en est de même de la fonction rénale, car les patients présentant une dissection uni ou bilatérale des artères rénales n'ont pas une fonction rénale très altérée (créatininémie moyenne :  $97,6 \pm 26,9$   $\mu\text{mol/L}$  et DFG moyen :  $68,7 \pm 18,7$   $\text{mL/min}$ ). Il est donc nécessaire de faire appel à d'autres outils diagnostiques (TDM ou IRM, artériographie, doppler des artères rénales, scintigraphie rénale, prélèvements veineux hormonaux rénaux).

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet sur la PA de la naissance d'une artère rénale du faux chenal. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que la majorité des artères naissent d'un faux chenal complètement circulant.

## 6.2 ETUDE DE LA RIGIDITE AORTIQUE

La VOP moyenne dans notre population est élevée ( $12,6 \pm 3,5$  m/s), supérieure à la valeur seuil des recommandations de l'ESC (25).

Il est reconnu que la rigidité artérielle augmente de façon continue avec l'âge (14). Dans notre population, l'âge n'est pas corrélé à la VOP. Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer : la population étudiée est une population globalement âgée (moyenne d'âge :  $67,1 \pm 11,0$  ans avec 77% des patients dans la tranche d'âge 60-80 ans), l'effectif de patients peut être insuffisant pour mettre en évidence un effet de l'âge sur la rigidité aortique, d'autres facteurs sont susceptibles de masquer son effet. En effet, plusieurs déterminants sont associés à une augmentation de la rigidité aortique dans notre population.

### 6.2.1 Rigidité aortique et fonction rénale

Dans notre étude, la VOP est corrélée de façon indépendante à la créatininémie et il existe une tendance de corrélation négative avec le DFG. Ces résultats vont dans le sens de plusieurs travaux qui ont mis en évidence une augmentation de la rigidité aortique chez les patients insuffisants rénaux, même modérés (17). En 2002, Benetos et al. ont montré que le taux de créatinine chez les patients hypertendus est un facteur indépendant de progression de la rigidité aortique (14). Cet effet sur la rigidité aortique explique la corrélation qui existe entre fonction rénale et paramètres tensionnels.

### 6.2.2 Rigidité aortique, fréquence cardiaque et $\beta$ -bloquants

Dans notre étude, la FC est statistiquement plus élevée dans le groupe de patients avec une VOP élevée. Benetos et al. ont montré qu'une FC élevée est un des facteurs prédictifs les plus puissants d'accélération de la VOP sur une période de 6 ans, en particulier chez l'hypertendu (14). Dans les études réalisées dans ce domaine, le lien entre une FC élevée et une rigidité aortique accrue a été établi à partir de la FC du début de suivi. Récemment, Tomiyama et al. ont montré que non seulement la FC lors de la visite initiale mais aussi les modifications de la FC au cours du suivi, sont associées de façon significative à l'évolution de la VOP chez des patients sains (55).

On peut donc faire l'hypothèse qu'une réduction de la FC par un traitement bradycardisant dans notre population pourrait retarder la progression de la rigidification artérielle. L'usage d'un traitement  $\beta$ -bloquant après chirurgie est d'ailleurs à privilégier d'après les recommandations de l'ESC (7), depuis que ses effets sur la dilatation aortique ont été démontrés dans le syndrome de Marfan (56) et en cas d'anévrisme de l'aorte abdominale (57). 78% des patients de notre étude reçoivent un traitement  $\beta$ -bloquant.

Plusieurs études se sont intéressées à l'effet des médicaments antihypertenseurs, dont les  $\beta$ -bloquants sur la rigidité aortique (58, 59). Un effet plus prononcé des inhibiteurs calciques, des diurétiques et des IEC par rapport aux  $\beta$ -bloquants a été mis en évidence. Dans l'étude REASON (58), comparant l'aténolol à l'association indapamide-périndopril, la

réduction de la PAS et de la PP était plus importante avec l'association IEC et diurétique qu'avec le  $\beta$ -bloquant, malgré une diminution de même importance de la VOP. Deux explications ont été avancées : l'aténolol retarde de façon trop importante le pic de l'onde incidente et, contrairement aux IEC, n'a pas d'effet sur la structure des petites artères de résistance et les propriétés réfléchives de ces sites.

Cependant, dans les études réalisées, le  $\beta$ -bloquant étudié était presque toujours l'aténolol. Il est alors possible que les nouveaux  $\beta$ -bloquants ayant des propriétés vasodilatatrices comme le nebivolol ou le carvedilol aient un effet plus favorable sur la rigidité aortique. Mahmud et al. ont comparé les effets de l'aténolol et du nébivolol chez des patients hypertendus (60). Malgré une réduction de la rigidité aortique de même importance pour les deux traitements, la réduction de PP et de l'index d'augmentation de la PAS était supérieure avec le nébivolol. Cela peut s'expliquer par l'effet moins bradycardisant du nébivolol, son effet bénéfique sur la biodisponibilité du NO et son action anti-proliférative au niveau des artères de résistance, diminuant ainsi la réflexion des ondes de PA.

Notre étude montre qu'une FC élevée, déterminant significatif d'une rigidité aortique accélérée, nécessite d'être surveillée et contrôlée par une intervention thérapeutique. La classe des  $\beta$ -bloquants n'est pas une classe thérapeutique homogène et les  $\beta$ -bloquants de dernière génération pourraient avoir plus d'effet sur la PP centrale des patients, en modifiant la réflexion des ondes de pression en plus de diminuer la rigidité aortique. Dans notre étude, seulement 7 patients étant traités par des  $\beta$ -bloquants de dernière génération, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur un possible bénéfice sur la PP centrale.

### *6.2.3 Rigidité aortique et PIIINP*

Le collagène de type III est la forme la plus abondante de collagène dans la média de l'aorte et le ratio collagène type III / type I augmente dans l'aorte avec l'âge. D'où la décision d'étudier préférentiellement dans notre étude le métabolisme du collagène de type III. De plus, une étude récente a mis en évidence une relation entre vitesse de progression des anévrysmes de l'aorte thoracique et le taux plasmatique de PIIINP (61). Le collagène de type III est dérivé d'une protéine de plus grosse taille, le procollagène de type III qui a à ses extrémités des propeptides (PIIINP). Les propeptides se détachent lors de la synthèse du collagène de type III ou restent liés au collagène mature. Un taux élevé de PIIINP dans le sérum est considéré comme un marqueur de turnover important du collagène de type III et de fibrose tissulaire.

Notre étude met en évidence l'existence d'une possible association entre une concentration élevée de PIIINP dans le sérum et une rigidité artérielle élevée chez les patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A. Bonapace et al. ont également démontré qu'il existe un lien entre un taux élevé de PIIINP et une rigidité aortique élevée chez les patients avec antécédent de cardiopathie dilatée (62).

Contrairement à notre travail, un travail récent de Stakos et al. cherchant à mettre en évidence une association entre les marqueurs de synthèse et de dégradation du collagène type I et III et la rigidité aortique chez des hypertendus traités, n'a trouvé aucune corrélation entre la VOP et le taux de PIIINP (63). Par contre, les auteurs ont mis en évidence une association entre les marqueurs de synthèse et de dégradation du collagène de type I et la

rigidité aortique. Mc Nulty et al. ont aussi conclu à un effet sur la rigidité aortique d'une dégradation accrue du collagène de type I (64). Ils ont émis l'hypothèse qu'une dégradation accrue de collagène de type I permettrait l'accumulation d'autres types de collagène, comme le collagène de type III. Cette hypothèse est réfutée par Stakos et al. qui ne retiennent pas l'implication du collagène de type III. A ce jour, les résultats des études publiées sur le sujet sont contradictoires.

Dans notre étude, la PP (marqueur de rigidité aortique) est corrélée au taux de PIIINP, alors qu'aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les marqueurs du collagène de type I et la PP dans l'étude de Stakos et al. Ceci représente un argument supplémentaire en faveur de l'implication du collagène de type III.

Les résultats de notre étude laissent penser à un rôle du PIIINP en tant que marqueur prédictif d'une rigidité aortique élevée chez les patients opérés d'une DA ou d'un HA type A. Mais la part respective de ces deux types de collagène sur la rigidité aortique reste encore à déterminer et une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la rigidification artérielle est nécessaire.

#### *6.2.4 Rigidité aortique et inflammation*

CCL22 est une chémokine pro-inflammatoire, impliquée dans le recrutement des leucocytes au niveau des sites inflammatoires (dont les macrophages et les lymphocytes T et Natural Killer) et l'activation plaquettaire via le récepteur CCR4. Elle a été identifiée à l'origine dans les macrophages (d'où l'autre appellation macrophage-derived chemokine). Il a été démontré par la suite qu'elle est aussi synthétisée par les lymphocytes, les cellules dendritiques et les plaquettes. Récemment, l'association potentielle de 79 cytokines à la présence d'un anévrisme de l'aorte abdominale a été testée. L'implication de la cytokine CCL22 a été validée par mesure de sa concentration sur des biopsies d'aorte et dans le plasma (65). Ceci explique notre décision de doser cette cytokine dans le cadre de notre étude. Le taux plasmatique de CCL22 est statistiquement plus élevé chez les patients avec une rigidité aortique élevée.

Il a été montré à plusieurs reprises que l'inflammation est associée à une rigidité aortique augmentée. La VOP est corrélée au taux plasmatique de CRP chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (66). Une corrélation entre les taux plasmatique de CRP ou CRP et la VOP a été mise en évidence chez des sujets sains (67) et chez les patients présentant une HTA essentielle (68, 69).

Nous ne retrouvons pas dans notre étude d'association entre taux plasmatique de CRP et VOP. Mais nos résultats suggèrent que la cytokine CCL22 pourrait être importante dans le développement d'une rigidité aortique accrue chez les patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A.

La question est de savoir si l'inflammation est la cause ou un marqueur de remodelage vasculaire et de rigidification artérielle. Une étude a suggéré une relation causale entre inflammation aiguë provoquée par une vaccination contre *Salmonella typhi* et rigidité artérielle augmentée (70). L'endothélium ayant un rôle régulateur sur la rigidité artérielle (71), l'augmentation de la rigidité aortique pourrait être attribuée à un effet défavorable de l'inflammation sur la biodisponibilité du NO (72). L'inflammation peut aussi provoquer des

modifications structurelles de la matrice extracellulaire par une augmentation des taux de MMPs (métalloprotéases matricielles) (73).

Les statines, dont les effets favorables sur la fonction endothéliale ont été prouvés (74, 75), diminuent la rigidité aortique et la PA de sujets avec une HTA systolique isolée (47). Ce traitement pourrait être bénéfique chez les patients de notre étude, dont l'inflammation systémique altère probablement la fonction endothéliale et par conséquent la compliance artérielle.

### *6.2.5 Rigidité aortique et matériel prothétique*

On peut supposer que la mise en place d'une prothèse aortique au moment de la chirurgie a des conséquences biomécaniques. Lantelme et al. ont ainsi montré que la mise en place d'une prothèse par voie endovasculaire ou chirurgicale pour le traitement d'un anévrisme de l'aorte abdominale, augmente la rigidité aortique (évaluée par la VOP carotido-fémoral) après un suivi moyen de 47 jours (76). Une étude sur le chien a mis en évidence une augmentation de la rigidité aortique après pose d'une endoprothèse de l'aorte thoracique descendante (77).

L'urgence d'une chirurgie dans un contexte de DA ou d'HA de type A, ne permet pas une évaluation de la rigidité aortique avant et après chirurgie. Notre étude démontre l'influence de la longueur de matériel prothétique présent sur le trajet aortique sur la VOP. Tous les patients opérés ont une prothèse au niveau du segment 1, mais seulement certains d'entre eux bénéficient en plus d'un remplacement plus ou moins important de la crosse et/ou d'un traitement endovasculaire secondaire sur l'aorte. La VOP moyenne des patients ayant bénéficié d'un remplacement de la crosse et/ou d'une endoprothèse aortique est statistiquement plus élevée que celle du reste des patients. Il serait intéressant de voir s'il existe une corrélation directe entre la rigidité aortique et la longueur exacte du matériel prothétique.

Ce résultat a des implications cliniques directes, puisque les patients ayant une longueur plus importante de matériel prothétique auraient, de part l'augmentation de leur rigidité aortique, un pronostic cardiovasculaire plus péjoratif.

## 6.3 PROGRESSION DU DIAMETRE AORTIQUE

La médiane de la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique est de 0,8 mm/an et la moyenne de  $1,6 \pm 2,3$  mm/an. Contrairement à notre étude dans laquelle seule l'évolution maximale de diamètre a été calculée, la vitesse de progression a été mesurée au niveau de chaque segment aortique dans d'autres études (29, 30, 78). La comparaison de nos résultats avec ceux d'autres études est donc difficile.

Dans notre population d'étude et dans d'autres séries publiées, la vitesse de progression est plus importante au niveau de l'isthme aortique (30, 78).



### *6.3.1 Vitesse de progression du diamètre aortique et faux chenal circulant*

Le but du traitement chirurgical en urgence est de prévenir le décès par rupture de l'aorte ascendante et de corriger ou prévenir la survenue d'une insuffisance aortique. Survivre à l'intervention chirurgicale ne garantit pas l'absence de survenue de complications au cours du suivi. Le remplacement de l'aorte est limité et la majorité des patients gardent un faux chenal perméable qui peut évoluer vers l'anévrisme et la rupture. Bernard et al ont montré que la présence d'un faux chenal circulant est un facteur prédictif de mortalité tardive (79). Cela a été confirmé par une étude de 2009 (80).

Un faux chenal complètement circulant est présent chez 36 des 74 patients (48,6%) dont l'imagerie a été analysée. Si on inclut dans le groupe de patients avec faux chenal circulant les patients avec une thrombose partielle du faux chenal (7 patients), cela représente 43 patients (58,1%). Cela est concordant avec les résultats d'études antérieures (43-78%) dans lesquelles le remplacement chirurgical de la crosse était réalisé au cas par cas (26, 28-30, 78, 81, 82).

Notre étude montre que la présence d'un faux chenal circulant influence de façon significative la vitesse de progression du diamètre aortique. Cela a été retrouvé dans d'autres études (26-30, 78-80, 83). Malgré cela, 37,2% des patients ayant un faux chenal complètement circulant ou partiellement thrombosé, ont une vitesse maximale de progression du diamètre aortique nulle ou  $< 1$  mm/an. La présence d'une dissection résiduelle avec faux chenal circulant n'est donc pas forcément associée à une dilatation secondaire de l'aorte distale. Ce constat avait été fait par Kimura et al (29).

### *6.3.2 Vitesse de progression du diamètre aortique et pression artérielle*

De Bakey et al ont été les premiers à suggérer l'existence d'une relation entre contrôle tensionnel post-opératoire et progression des diamètres aortiques (84). Dans leur série de 527 patients atteints de DA chroniques et aiguës, les auteurs ont montré que le développement d'un anévrisme survenait dans 50% des cas si la PA n'était pas contrôlée et dans 15% des cas dans le cas contraire. Notre étude a mis en évidence l'existence d'une corrélation entre la vitesse maximale de progression du diamètre aortique et les chiffres tensionnels en MAPA. Ces résultats vont dans le même sens qu'une étude de 2007 qui a conclu qu'une PAS élevée au cours du suivi était un facteur prédictif indépendant de dilatation aortique et de réopération tardive (30). Mais dans cette dernière étude, les chiffres tensionnels étaient recueillis par contact téléphonique des médecins traitants.

Une étude a mis en évidence un effet du périndopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) sur le diamètre de la racine aortique chez les patients atteints de syndrome de Marfan (85). Le traitement par  $\beta$ -bloquant a également montré son effet sur la dilatation aortique chez les patients atteints de syndrome de Marfan (56) et d'anévrisme de l'aorte abdominale (57). Nous n'avons pas pu mettre en évidence un tel effet de ces traitements dans notre étude. A notre connaissance, aucune étude n'a montré d'association entre la vitesse de progression des diamètres aortiques et la présence d'un traitement  $\beta$ -bloquant chez les patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A. Néanmoins, leur utilisation reste essentielle dans la mesure où l'absence de traitement par  $\beta$ -bloquant est un facteur prédictif de réopération tardive (30).

### *6.3.3 Vitesse de progression du diamètre aortique et inflammation*

La dissection aortique se manifeste au niveau histologique par une fragilisation de la média et des remaniements au sein de la matrice extra-cellulaire (86). L'intervention de mécanismes inflammatoires dans ces changements n'était initialement pas décrite. Des études récentes ont montré par des analyses histopathologiques (87) et par le dosage de biomarqueurs, que l'inflammation était impliquée dans la destruction de la média. Le taux plasmatique de CRP est très élevé lors de la survenue d'un DA aiguë (88). De même après réparation chirurgicale, l'état inflammatoire persiste très longtemps (89). Le rôle pronostique de l'inflammation dans la DA a aussi été étudié. Ainsi, une CRP élevée à l'admission est associée à un risque de décès augmenté (90). De plus, de nombreuses études ont retrouvé une association entre inflammation et anévrisme aortique, pathologie dans laquelle la fragilisation de la média est aussi au premier plan.

Malgré cela, la relation entre les marqueurs de l'inflammation et la vitesse de progression des diamètres aortiques a été peu étudiée. Deux études menées chez des patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale ne retrouvent pas d'association entre le taux plasmatique de CRP et la vitesse de progression (91, 92). Nos résultats laissent penser à un rôle important de l'inflammation dans la dilatation aortique, puisqu'une corrélation indépendante a été mise en évidence entre le taux plasmatique de CRP et la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique. Ceci est en accord avec une étude récente chez des patients porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale (93).

L'association entre pathologie aortique et inflammation incite à réfléchir sur de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans l'étude de Walton et al, les patients traités par anti-inflammatoire non stéroïdien avaient une vitesse de progression de leur anévrisme aortique moins élevée que les sujets contrôles (94). De même, deux études observationnelles non contrôlées ont montré que la progression des anévrismes aortiques était plus lente chez les patients traités par statine (95, 96). La réduction du taux plasmatique de CRP par les statines ayant été démontrée (97), des études prospectives seraient nécessaires pour évaluer leur effet sur la vitesse de dilatation aortique en post-opératoire.

### *6.3.4 Vitesse de progression du diamètre aortique et paramètres respiratoires nocturnes*

Notre étude a mis en évidence l'existence d'une corrélation négative entre la vitesse maximale de progression du diamètre aortique et la SaO<sub>2</sub> nocturne moyenne.

Trois cas cliniques ont suggéré que la présence d'un SAOS pourrait accélérer la dilatation aortique chez les patients atteints du syndrome de Marfan (98, 99). Le traitement par PPC permettait en effet une stabilisation des mensurations aortiques. Une étude récente a montré que l'IAH était corrélé au diamètre de la racine aortique chez les patients atteints de syndrome de Marfan et que le diamètre était plus élevé chez les patients apnéiques (100). Cela a également été mis en évidence chez les patients sans syndrome de Marfan (101). Dans cette dernière étude, la présence d'un SAOS (et non d'une PA élevée) était associée à un diamètre plus élevé de l'aorte thoracique ascendante. Cela suggère que les apnées obstructives répétées peuvent contribuer à l'accélération de la dilatation aortique par une

augmentation du stress mécanique sur la paroi artérielle, indépendamment des effets de la PA.

Néanmoins, les arguments en faveur d'une association entre vitesse de progression du diamètre aortique et SAOS chez les patients opérés de notre étude sont assez faibles. En effet, il n'existe pas de corrélation entre le nombre d'apnées et la vitesse de progression et cette dernière n'est pas statistiquement différente chez les patients apnéiques et non apnéiques.

Des études cliniques à plus large échelle sont nécessaires pour confirmer l'existence d'une association entre SAOS et dilatation aortique et pour évaluer l'impact d'un traitement par PPC. L'effet de la PPC sur la dilatation aortique post-opératoire serait un argument supplémentaire pour diffuser le dépistage du SAOS chez les patients opérés d'une DA ou d'un HA et pour appareiller les patients apnéiques.

#### 6.4 LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude comporte tout d'abord les limites propres à une étude transversale. Il s'agit de l'étude d'une population à un instant donné et le constat d'une association statistique entre différents paramètres n'est pas suffisant pour affirmer l'existence d'une relation causale.

Le délai entre la chirurgie et l'inclusion dans l'étude est très variable d'un patient à l'autre (de 6 à 196 mois), rendant les tests de comparaison moins pertinents.

Le traitement cardiovasculaire pris par les patients, paramètre important à prendre en compte quand on étudie la rigidité aortique, ne pouvait être standardisé compte tenu du schéma de l'étude. Les médicaments antihypertenseurs ont pu influencer la distensibilité de l'aorte. Concernant les traitements, aucune information n'a été recueillie sur l'observance thérapeutique, et l'analyse du contrôle tensionnel et de la rigidité aortique n'a pas pris en compte la posologie des différentes molécules.

Notre étude a mis en évidence un possible effet sur la rigidité aortique d'un métabolisme perturbé du collagène de type III. Les résultats très contradictoires sur le sujet auraient nécessité de doser également les marqueurs du métabolisme du collagène de type I.

L'intervalle de temps entre la première et la dernière imagerie analysée est très variable d'un patient à l'autre (de 6 à 80 mois). De plus, notre méthode de calcul de la vitesse de progression du diamètre aortique peut être critiquée : la vitesse maximale de progression est déterminée seulement à partir de deux imageries, supposant que la progression des diamètres est linéaire. Plusieurs examens par patients auraient pu être analysés et la vitesse de progression pondérée par l'intervalle de temps entre deux contrôles. Mais notre méthode de calcul de la vitesse de progression semble acceptable d'après les résultats d'une étude récente qui a montré que la progression des diamètres aortiques est linéaire au cours du temps (28).

Enfin, on peut se demander si les données des patients non inclus dans l'étude et notamment des patients décédés auraient modifié nos résultats.

## 7. CONCLUSION

Thèse soutenue par : Mme Laetitia BOGGETTO GRAHAM

**Etude du contrôle tensionnel et des propriétés artérielles après traitement chirurgical d'une dissection ou d'un hématome de l'aorte thoracique de type A. A propos de 311 cas au CHU de Grenoble.**

**CONTEXTE :** L'hypertension artérielle (HTA) a un rôle pronostique majeur en terme de morbi-mortalité après chirurgie d'une dissection aortique (DA) ou d'un hématome aortique (HA) de type A. Malgré cela, le niveau de contrôle de la pression artérielle (PA) après ce type de chirurgie a très peu été étudié. Notre travail a pour objectifs chez des patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A 1) d'évaluer le niveau de contrôle tensionnel par mesure ambulatoire de la PA (MAPA) et de déterminer les facteurs associés à un mauvais contrôle tensionnel ; 2) d'évaluer le niveau de rigidité aortique, marqueur indépendant d'évènements cardiovasculaires, et de déterminer les paramètres prédictifs d'une rigidité aortique élevée ; 3) de déterminer l'influence du niveau tensionnel, de la rigidité aortique, des paramètres respiratoires nocturnes, biologiques et d'imagerie sur la vitesse maximale de progression du diamètre aortique.

**MATERIEL ET METHODES :** Nous avons mené une étude au sein de la cohorte de patients opérés depuis au moins 6 mois d'une DA ou d'un HA de type A au CHU de Grenoble entre janvier 1990 et octobre 2009 (311 opérés dont 117 décédés et 28 perdus de vue). Sur les 166 patients vivants, 117 (22 refus et 27 hors Rhône-Alpes) ont bénéficié d'une analyse des paramètres hémodynamiques (PA clinique, MAPA, vitesse de l'onde pouls carotido-fémoral (VOP)), respiratoires (polysomnographie ou polygraphie de ventilation) et biologiques (dont PIIINP, marqueur de la synthèse du collagène, CCL22, chémokine pro-inflammatoire et CRPus). La vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique a été calculée en comparant l'examen d'imagerie (tomodensitométrie ou IRM) post-opératoire le plus ancien à l'examen le plus proche de la date d'inclusion. Les données de 87 patients (suivi moyen  $63,3 \pm 49,7$  mois) ont été analysées (exclusion des données manquantes et des patients porteurs d'un syndrome de Marfan). Les patients sont pour une première analyse répartis en deux groupes en fonction du contrôle de leur PAS en MAPA : groupe 1 (N=48, PAS des 24 heures  $< 130$  mmHg) et groupe 2 (N=39, PAS des 24 heures  $\geq 130$  mmHg). Puis deux groupes sont constitués en fonction du niveau de rigidité aortique : groupe A (N=44, VOP  $\leq 12$  m/s) et groupe B (N=43, VOP  $> 12$  m/s). Enfin, 69 patients pour lesquels les données d'imagerie sont complètes, sont répartis en trois groupes en fonction de la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique : groupe I (N=25, pas de progression du diamètre), groupe II (N=27, vitesse maximale de progression  $\leq 2$  mm/an) et groupe III (N=17, vitesse maximale de progression  $> 2$  mm/an).

**RESULTATS :** Parmi les 87 patients étudiés (75 DA, 12 HA, 77% d'hommes,  $67 \pm 11$  ans), 75% des patients ne sont pas à l'objectif de PA fixé par la Société Européenne de Cardiologie en mesure clinique (PA  $< 135/80$  mmHg) et 46% ne sont pas contrôlés en MAPA. La PA est en moyenne de  $144 \pm 22 / 80 \pm 12$  mmHg en clinique, et de  $129 \pm 14 / 72 \pm 10$  mmHg en MAPA sur 24 heures, sous  $2,5 \pm 1,2$  molécules antihypertensives par patient en moyenne. En analyse univariée, la PAS des 24 heures est corrélée positivement à la créatininémie ( $p=0,015$ ), à la VOP ( $p < 0,001$ ), à l'index d'apnées-hypopnées (IAH) ( $p=0,021$ ) et au temps

passé à moins de 90% de SaO<sub>2</sub> (p=0,048). La PAS des 24 heures est corrélée indépendamment et positivement à l'IAH (p=0,024) en analyse multivariée. Les patients avec un mauvais contrôle tensionnel (groupe 2) ont un IAH et une VOP plus élevés (p=0,032 et p=0,005 respectivement) et sont moins souvent traités par statine (p=0,028) que ceux du groupe 1.

La VOP moyenne est de 12,6 ± 3,5 m/s. En analyse univariée, la VOP est corrélée aux taux plasmatiques de créatinine (p=0,004) et de PIIINP (p=0,016) et à la PAS des 24 heures (p < 0,001). En analyse multivariée, la VOP est indépendamment corrélée à la créatininémie (p=0,002) et à la PAS des 24 heures (p=0,026). Les patients avec une VOP élevée (groupe B) ont une fréquence cardiaque (FC) et une PAS plus élevées (p=0,017 et p=0,001 respectivement), des taux plasmatiques de créatinine et de CCL22 plus élevés (p=0,028 et p=0,020 respectivement) et ont plus souvent bénéficié d'un remplacement de la crosse aortique ou de la pose d'une endoprothèse aortique par voie endovasculaire (p=0,042).

Il persiste plus fréquemment un faux chenal circulant chez les patients du groupe III (vitesse maximale de progression aortique élevée) (p=0,010). Chez les patients dont le diamètre aortique a progressé (groupes II et III, N=44), la vitesse maximale de progression d'un diamètre aortique est corrélée positivement à la PAS des 24 heures (p=0,026), à la CRPus (p=0,005) et négativement à la SaO<sub>2</sub> nocturne moyenne (p=0,026). En analyse multivariée, la relation persiste avec la PAS des 24 heures (p=0,046) et la CRPus (p=0,038).

**CONCLUSION :** Dans cette population à très haut risque vasculaire, trois quarts des patients ne sont pas à l'objectif de PA recommandé en mesure clinique (PA < 135/80 mmHg) et 46% ne sont pas contrôlés en MAPA. Les paramètres prédictifs d'un mauvais contrôle tensionnel sont une rigidité aortique élevée, des évènements respiratoires nocturnes fréquents et désaturants, la non-prescription de statine et une créatininémie élevée. La rigidité aortique est élevée dans cette population. Elle l'est d'autant plus que la fonction rénale est altérée, que la PAS, la FC, l'inflammation systémique et la synthèse du collagène de type III sont élevées et que le matériel prothétique est important sur le trajet aortique. Les facteurs associés à une progression rapide du diamètre aortique après chirurgie sont la présence d'un faux chenal circulant, une inflammation systémique, des chiffres tensionnels élevés et une SaO<sub>2</sub> nocturne basse.

Les patients opérés d'une DA ou d'un HA de type A doivent bénéficier d'une prise en charge optimale pour éviter la survenue de complications : optimisation du traitement antihypertenseur avec surveillance par MAPA, contrôle de la FC en privilégiant les bêta-bloquants, traitement d'un éventuel syndrome d'apnées obstructives du sommeil et surveillance radiologique régulière. Le bénéfice probable des statines chez ces patients reste à confirmer.

Vu et permis d'imprimer.

Grenoble, le 24/8/2010

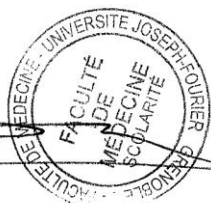
LE DOYEN

LE PRESIDENT DE THESE

B. SELE

PROFESSEUR MACHECOURT

51



## 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Asfoura JY, Vidt G. Acute aortic dissection. *Chest* 1991; 99 : 724-9.
- (2) Fuster V, Halperin JL. Aortic dissection : a medical perspective. *J Card Surg* 1994; 9 : 713-28.
- (3) Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute aortic dissection : perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37 : 149-59.
- (4) Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD). New insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283 : 897-903.
- (5) Kirsch M, Soustelle C, Houël R, et al. Long term results of surgery for type A acute dissection of the aorta. *Arch Mal Coeur* 2001; 94 : 1373-80.
- (6) DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49 : 130-48.
- (7) Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Task force report. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22 : 1642-81.
- (8) Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection : insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2006; 114 : 1350-6.
- (9) Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, et al. Aortic intramural hemorrhage visualized by transesophageal echocardiography: findings and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 : 658-64.
- (10) Maraj R, Rerkpattanapipat P, Jacobs LE, et al. Meta-analysis of 143 reported cases of aortic intramural hematoma. *Am J Cardiol* 2000; 86 : 664-8.
- (11) Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, et al. Risk factors for rupture of chronic type B dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117 : 776-86.
- (12) Grajek S, Cieslinski A, Mitkowski P, et al. Results of long-term medical treatment of patients with arterial hypertension complicated by aortic dissection. *J Hum Hypertens* 1995; 9 : 987-92.
- (13) Eggebrecht H, Schmermund A, von Birgelen C, et al. Resistant hypertension in patients with chronic aortic dissection. *J Hum Hypertens* 2005; 19 : 227-31.
- (14) Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J-M et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105 : 1202-7.
- (15) Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007; 131 : 1379-86.
- (16) Joly L, Djaballah W, Koehl G et al. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PETCT is associated with enhanced aortic stiffness. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 : 979-85.
- (17) Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59 : 1834-41.
- (18) Alecu C, Gueguen R, Salvi P et al. Determinants of arterial stiffness in a apparently healthy population over 60 years. *J Hum Hypertens* 2006; 20 : 749-56.
- (19) Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status. *Circulation* 2003; 107 : 2089-95.
- (20) Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 : 1236-41.
- (21) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients : a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39 : 10-5.

- (22) Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 : 1203-6.
- (23) Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens* 1995; 13 : 943-52.
- (24) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical implications. *Eur Heart J* 2006; 27 : 2588-605.
- (25) Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28 : 1462-536.
- (26) Immer FF, Hagen Urs, Berdat PA, et al. Risk factors for secondary dilatation of the aorta after acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27 : 654-7.
- (27) Yeh C, Chen M, Wu Y, et al. Risk factors for descending aortic aneurysm formation in medium-term follow-up of patients with type A aortic dissection. *Chest* 2003; 124 : 989-95.
- (28) Halstead JC, Meier M, Etz C, et al. The fate of the distal aorta after repair of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133 : 127-35.
- (29) Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, et al. Influence of patent false lumen on long-term outcome after surgery for acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136 : 1160-6.
- (30) Zierer A, Voeller RK, Hill KE, et al. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 : 479-87.
- (31) Williams DM, Lee DT, Hamilton DH, et al. The dissected aorta : part III. Anatomy and radiologic diagnosis of branch-vessel compromise. *Radiology* 1997 ; 203 : 37-43.
- (32) National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. *Hypertension* 1994; 23 : 286-7.
- (33) Stamler J., Neaton J.D., Wentworth D.N. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13 : 2-12.
- (34) Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al. Masked hypertension : A systematic review. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 1715-25.
- (35) Black HR. The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *Hypertension* 1999; 34 : 386-7.
- (36) Black HR, Elliot WJ, Neaton JD, et al, for the CONVINCENCE Research Group. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCENCE trial. *Hypertension* 2001; 37 : 12-8.
- (37) Mourad JJ, Blacher J, Blin P, et al. Conventional antihypertensive drug therapy does not prevent the increase of pulse pressure with age. *Hypertension* 2001; 38 : 958-61.
- (38) Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial. *J Hypertens* 1999; 17 : 1065-72.
- (39) Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi, et al. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J* 2004; 148 : 285-92.
- (40) Kanbay M, Yildirim A, Bozbas H, et al. Statin therapy helps to control blood pressure levels in hypertensive dyslipidemic patients. *Ren Fail* 2005; 27 : 297-303.
- (41) Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999 ; 34 : 1281-6.
- (42) Borghi C, Prandin MG, Costa FV, et al. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 : 549-55.
- (43) Prasad GV, Ahmed A, Nash MM, et al. Blood pressure reduction with HMG-CoA reductase inhibitors in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2003; 63 : 360-4.

- (44) Dorval JF, Anderson T, Buithieu J, et al. Reaching recommended lipid and blood pressure targets with amlodipine/atorvastatin combination in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 95 : 249-53.
- (45) Mancia G, Parati G, Revera M, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours : evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ* 2010; 340 : 1197.
- (46) Bautista LE. Blood pressure-lowering effects of statins : who benefits? *J Hypertens* 2009; 27 : 1478-84.
- (47) Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 : 1020-5.
- (48) Nieto J, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283 : 1829-36.
- (49) Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 1746-52.
- (50) Sampol G, Romero O, Salas A, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aortic dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 : 1528-31.
- (51) Protogerou AD, Laaban JP, Czernichow S, et al. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. *J Hum Hypertens* 2008; 22 : 415-22.
- (52) Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 : 613-8.
- (53) Fann JL, Sarris GE, Mitchell RS, et al. Treatment of patients with aortic dissection presenting with peripheral vascular complications. *Ann Surg* 1990; 212 : 705-13.
- (54) Cambria RP, Brewster DC, Gertler J, et al. Vascular complications associated with spontaneous aortic dissection. *J Vasc Surg* 1988; 7 : 199-209.
- (55) Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, et al. baPWV/cfPWV Collaboration Group. Synergic relationship between changes in the pulse wave velocity and changes in the heart rate in middle-aged Japanese adults : a prospective study. *J Hypertens* 2010; 28 : 687-94.
- (56) Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330 : 1335-41.
- (57) Leach SD, Toole AL, Stern H, et al. Effect of betaadrenergic blockade on the growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1988; 123 : 606-9.
- (58) London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME; Reason Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects : comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 : 92-9.
- (59) Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes : principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113 : 1213-25.
- (60) Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21 : 663-7.
- (61) Ormezzano O, Baguet JP, Thony F, et al. Aminoterminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) is associated with ascending aortic aneurysm growth rate. *Int J Cardiol*. 2010 (in press).
- (62) Bonapace S, Rossi A, Ciccoira M, et al. Aortic stiffness correlates with an increased extracellular matrix turnover in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 152 : 93.1-6.
- (63) Stakos DA, Tziakas DN, Chalikias GK, et al. Associations between collagen synthesis and degradation and aortic function in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23 : 488-94.
- (64) McNulty M, Mahmud A, Spiers P, Feely J. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens* 2006; 20:867-73.



- (65) Golledge J, Clancy P, Moran C, et al. The Novel Association of the Chemokine CCL22 with Abdominal Aortic Aneurysm. *Am J Pathol* 2010; 176 : 2098-106.
- (66) Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006; 114 : 1185-92.
- (67) Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 : 969-74.
- (68) Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46 : 1118-22.
- (69) Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 : 2231-8.
- (70) Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112: 2193-200.
- (71) Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension*. 2004; 44:112-6.
- (72) Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endotheliumdependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000; 102 : 994 -9.
- (73) Yasmin, Wallace S, McEniery CM, Dakham Z, et al. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25 : 372-8.
- (74) John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98 : 211-6.
- (75) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
- (76) Lantelme P, Dzudie A, Milon H, et al. Effect of abdominal aortic grafts on aortic stiffness and central hemodynamics. *J Hypertens* 2009; 27 : 1268-76.
- (77) Dobson G, Flewitt J, Tyberg JV, et al. Endografting of the descending thoracic aorta increases ascending aortic input impedance and attenuates pressure transmission in dogs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32 : 129-35.
- (78) Fattori R, Bacchi-Reggiani L, Bertaccini P, et al. Evolution of aortic dissection after surgical repair. *Am J Cardiol*. 2000; 86 : 868-72.
- (79) Bernard Y, Zimmermann H, Chocron S, et al. False lumen patency as a predictor of late outcome in aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2001; 87 : 1378-82.
- (80) Fattouch K, Sampognaro R, Navarra E et al. Long-term results after repair of type A acute aortic dissection according to false lumen patency. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88 : 1244-50.
- (81) Fann JI, Smith JA, Miller DC, et al. Surgical management of aortic dissection during a 30-year period. *Circulation*. 1995; 92 : 113-21.
- (82) David TE, Armstrong S, Ivanov J, Barnard S. Surgery for acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67 : 1999-2001.
- (83) Park KH, Lim C, Choi JH et al. Midterm change of descending aortic false lumen after repair of acute type I dissection. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87 : 103-8.
- (84) DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, et al. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta. 20-year follow-up of 527 patients treated surgically. *Surgery* 1982; 92 : 1118-34.

- (85) Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298 : 1539-47.
- (86) Coady M.A., Rizzo J.A., Goldstein L.J. et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol. Clin.* 1999; 17: 615-35.
- (87) He R., Guo D.C., Estrera A.L., et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 13 : 671-8.
- (88) Sbarouni E., Georgiadou P., Marathias A., et al. D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection. *Int. J. Cardiol.* 2007; 15 : 170-2.
- (89) Nomura F., Tamura K., Yoshitatsu M., et al. Changes in coagulation condition, cytokine, adhesion molecule after repair of type A aortic dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg* 2004; 26 : 348-50.
- (90) Schillinger M., Domanovits H., Bayegan K., et al. C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease. *Intens. Care Med* 2002; 28 : 740-5.
- (91) Karlsson L, Bergqvist D, Lindbäck J, et al. Expansion of small-diameter abdominal aortic aneurysms is not reflected by the release of inflammatory mediators IL-6, MMP-9 and CRP in plasma. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37 : 420-4.
- (92) Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, Jamrozik K. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation.* 2004; 110 : 862-6.
- (93) Wiernicki I, Safranow K, Baranowska-Bosiacka I et al. Haptoglobin 2-1 phenotype predicts rapid growth of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2010; 52 : 691-6.
- (94) Walton L.J., Franklin I.J., Bayston T., et al. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1999; 100 : 48-54.
- (95) Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, et al. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol.* 2006; 97 : 279 -80.
- (96) Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32 : 21-6.
- (97) Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003; 139 : 670-82.
- (98) Cistulli PA, Wilcox I, Jeremy R, et al. Aortic root dilatation in Marfan's syndrome: a contribution from obstructive sleep apnea? *Chest* 1997; 111 : 1763-6.
- (99) Verbraecken J, Paelinck BP, Willemen M, et al. Aortic root diameter and nasal intermittent positive airway pressure treatment in Marfan's syndrome. *Clin Genet.* 2003; 63 : 131-4.
- (100) Kohler M, Blair E, Risby P, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax.* 2009; 64 : 162-6.
- (101) Serizawa N, Yumino D, Takagi A, et al. Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size. *J Am Coll Cardiol* 2008 ;52 : 885-6.



Qui diis memorem laudes, repetamque fideles  
 Ingenij dotes, Hippocratisque docus.  
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,  
 Certius an quis te tradidit artis opes?

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*