



De la valeur pronostique du coeur et des vaisseaux à l'interaction coeur-vaisseaux

Pierre-Yves Courand

► **To cite this version:**

Pierre-Yves Courand. De la valeur pronostique du coeur et des vaisseaux à l'interaction coeur-vaisseaux. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. <NNT : 2015LYO10158>. <tel-01315631>

HAL Id: tel-01315631

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01315631>

Submitted on 13 May 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.

THESE Présentée devant
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
Ecole doctorale : EDISS (Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé)

Pour l'obtention du DIPLOME DE DOCTORAT THESE d'UNIVERSITE
Recherche Clinique

Pierre-Yves COURAND

De la valeur pronostique du cœur et des vaisseaux à l'interaction cœur-vaisseaux

Directeur de thèse : M. le Pr Pierre LANTELME

Soutenue le 20/11/2015

Jury

M. le Pr Jean-Philippe BAGUET, président du jury

M. le Pr Xavier ANDRE-FOUET, examinateur

M. le Pr Giampiero BRICCA, examinateur

M. le Pr Xavier GIRERD, rapporteur

M. le Dr Philippe GOSSE, rapporteur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie
Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en
Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme Caroline FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

**« Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à
travailler un seul jour de votre vie. »**

Confucius

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre LANTELME

Je te remercie de m'avoir encadré pour ce travail et du temps que tu n'as pas compté pour permettre l'aboutissement de cette thèse. Je te remercie de ta bienveillance quotidienne clinique et scientifique. Tu étais le fil d'Ariane de mon cursus médical et tu deviens également celui de mon cursus scientifique. J'espère que ce fil restera solide le plus longtemps possible.

A Monsieur le Professeur Xavier ANDRE-FOUET

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé pour le suivi de l'évolution de ce travail en ayant participé aux comités de thèse et de vos remarques contributives.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe BAGUET

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je te remercie du temps que tu m'as accordé pour le suivi de l'évolution de ce travail en ayant participé aux comités de thèse et de toutes les remarques contributives que tu m'as apporté.

A Monsieur le Professeur Giampiero BRICCA

Je te remercie de m'avoir accueilli dans le laboratoire de Génomique de l'Hypertension Artérielle et de m'avoir encadré au cours de mon Master. La découverte du milieu de la recherche fondamentale m'a permis d'élargir la vision du monde qui nous entoure.

A Monsieur le Docteur Philippe GOSSE

Vous avez accepté d'être l'un des rapporteurs de ce travail de thèse et je vous en remercie sincèrement. Vous êtes une référence dans le domaine de l'évaluation de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans l'hypertension artérielle et je suis très heureux que vous puissiez juger de ce travail.

A Monsieur le Professeur Xavier GIRERD

Vous avez accepté d'être l'un des rapporteurs de ce travail de thèse et je vous en remercie sincèrement. Vous êtes une référence dans le domaine de l'hypertension artérielle et je suis très honoré de votre présence au sein de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur MILON,

Je suis touché de la confiance que vous m'avez accordée. La réussite de ce projet vous revient en grande partie, sans la cohorte OLD-HTA, cette thèse n'aurait pas pu creuser les sillons de l'épidémiologie de l'hypertension artérielle.

Je vous remercie pour la transmission de votre enseignement théorique et pratique lors de mes premiers pas en clinique. Votre rigueur clinique et scientifique resterons toujours à mes yeux un modèle précieux.

Je vous remercie de m'avoir confié au Professeur Lantelme en 2003 pour la réalisation de mon mémoire de Master 1. Ce geste, qui pouvait être anodin il y a une dizaine d'année, est tout simplement celui qui permet aujourd'hui de travailler dans une excellente équipe médicale et d'avancer de façon concomitante sur des travaux scientifiques en hypertension artérielle et cardiologie. Je vous en suis infiniment reconnaissant.

Au Docteur Brahim HARBAOUI

Mon frère de formation, c'est un plaisir de grandir à tes côtés. Tu disposes d'innombrables qualités techniques, diagnostiques et humaines. Je te remercie de tout ce que tu m'apportes au quotidien et de tous les moments de complicité passés et à venir.

Au Docteur Nicolas GIRERD

Je suis très heureux d'avoir fait ta connaissance en fin d'internat. Tu es un scientifique solide dans ta réflexion et dans ta méthode statistique. Je te remercie de m'avoir si bien conseillé en biostatistique. Tu m'as permis d'utiliser ces outils avec une grande rigueur statistique et je souhaite vivement que nous puissions continuer à travailler ensemble.

A toute l'équipe de l'unité Génomique Fonctionnelle de l'Hypertension Artérielle du Dr Bricca, je vous remercie de votre accueil: les docteurs Olivier Lohez, Catherine Cerutti, Marie-Paule Gustin.

A l'équipe médicale de la Fédération de Cardiologie Croix-Rousse, Lyon-Sud, du Pr Lantelme, je suis très fier de travailler avec vous au quotidien et de l'aide que m'apportent vos compétences : Constance Berge, Cyril Besnard, Raphaël Dauphin, Alice Defforges, Philippe Emsellem, Samir Fareh, Carine Mouly-Bertin, Marie-Odile Rial, Sadia Soukheur

A tous mes internes pour les échanges que nous avons pu avoir lors de votre passage dans le service : Adrien, Anissa, Antoine, Camille, Carole, Chloé, Clémence, Clément, Flora, Hélène, Julie (x2), Louise, Mathieu, Marie, Marylise, Michaël, Paul, Romain, Sixtine, Sophie, Zoé, j'espère n'avoir oublié personne

A l'équipe paramédicale des services de Cardiologie de la Croix-Rousse merci de votre aide au quotidien dans la prise en charge des patients :USIC, cardiologie A, cardiologie R, consultations et explorations

A l'équipe paramédicale du service d'exploration cardiovasculaire de Lyon Sud avec qui j'ai la chance de partager dans la bonne humeur deux journées par semaine.

A tous les médecins qui m'ont formé au cours de mon cursus d'interne et d'externe et m'ont permis d'avancer dans différents domaines de la médecine.

A ma famille,

Mes trois rayons de soleil, Gaëlle, Elise et Paul

Mon cocon, mes parents, mes deux frères, leurs moitiés, Léandre, Joanne, Jade et Lucien
pour tous ces moments de complicité partagée

Mes racines, mes quatre grands-parents pour la transmission de leur savoir et de leurs
valeurs

Mes proches, oncles, tantes, cousins et cousines pour tous ces souvenirs d'enfance

Ma belle-famille qui m'a si bien accueillie

A mes amis,

Du lycée : Maxime, Vincent, Jean-Christophe, Ludovic, Cécile, Marie, Adrien, Laurent,
Nicolas, Julien et leur moitié...

Du ski : Gregory, Sébastien, Alicia, Siegfried, Robin...

De l'école de kinésithérapie : Rémy, Marco, Isabelle, Patrick, Jean-Baptiste, Julie, Guillaume,
David, Marie-Cécile, Matthieu, Céline, Nicolas, Paco...

De la faculté de médecine : Samuel, Romain S, Brahim, Romain T, Raphael, Marie-Bénédicte,
Xavier, Fanny, Pauline, Vasantha...

Résumé en français

Le niveau de risque dans l'HTA est lié en partie au niveau de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) mais également aux atteintes d'organes cibles infracliniques. Les objectifs de ce travail sont de rechercher des facteurs pronostiques concernant le remodelage du ventricule gauche et de l'aorte dans le cadre des pathologies cardiovasculaires.

Les résultats ont été obtenus à partir de la cohorte historique OLD-HTA constituée au début des années 1970 et des patients pris en charge actuellement dans le service de cardiologie. Concernant le remodelage ventriculaire gauche, nous démontrons que l'onde R aVL sur l'ECG est corrélée à l'hypertrophie ventriculaire gauche en s'appuyant sur l'IRM cardiaque comme gold standard et qu'elle permet de prédire la mortalité toute cause et cardiovasculaire dans l'HTA. D'autre part, nos résultats permettent de mieux appréhender la valeur pronostique de la PAD qui devient un élément protecteur pour une PAS donnée en cas d'athérome aortique. Enfin, nous démontrons que la présence d'athérome aortique ou de calcifications aortiques est un élément prédicteur d'événements cardiovasculaires dans les suites d'un remplacement valvulaire aortique percutané et lorsque la fréquence cardiaque est élevée chez le patient hypertendu.

L'ensemble de ces éléments pronostiques permettra à l'avenir de mieux stratifier le risque cardiovasculaire de nos patients en évaluant afin de leur proposer les thérapeutiques les plus adaptées.

Mots clés : hypertension artérielle ; hypertrophie ventriculaire gauche ; athérome aortique ; valeur pronostique ; mortalité ; électrocardiogramme

Title: From the prognostic value of heart and vessels to their interaction

Abstract

Risk stratification in hypertension is related to the level of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) but also to the presence of subclinical target organ damages.

The aims of the studies conducted were to determine the prognostic values of left ventricular and aortic remodeling in the clinical setting of cardiovascular disease.

Results were obtained in our historic OLD-HTA cohort started in the 70's and with patients currently treated in our cardiology department.

Regarding left ventricular remodeling, we demonstrated that R wave in aVL lead from the electrocardiogram is a robust index of left ventricular hypertrophy using cardiac MRI and this index is also a powerful predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertension.

Moreover, our results indicated that at a specific level of SBP, a low DBP is harmful in the presence of aortic atheroma. Therefore, aortic atherosclerosis or aortic calcifications are a major predictor of cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation and in hypertensive patients with high resting heart rate.

Taken together these data emphasize the interplay between aorta and the heart and provide some new hints to improve risk stratification particularly in hypertension.

Keywords: hypertension; left ventricular hypertrophy; aortic atherosclerosis; prognostic value; mortality; electrocardiogram

Intitulé et adresse du laboratoire de rattachement: Génomique Fonctionnelle de l'Hypertension Artérielle, F-69008, Lyon, France ; Hôpital Nord-Ouest, Villefranche sur Saône, F-69300, France.

Table des Matières

I-Introduction (p.12)

II- Présentation de la cohorte OLD-HTA (p.14)

III- L'hypertrophie ventriculaire gauche (p.17)

- 1) Définition (p.17)
- 2) Conséquences physiopathologiques et pronostiques (p.18)
- 3) Outils diagnostiques (p.20)
- 4) Validation diagnostique de l'onde R en aVL (p.28)
- 5) Intérêt pronostique de l'onde R en aVL (p.43)
- 6) Valeur additive de l'ECG et du NT-proBNP en comparaison de l'échocardiographie (p.56)

IV- L'effet du remodelage aortique (p.71)

- 1) L'aorte normale (p.71)
- 2) L'aorte pathologique (p.75)
- 3) Conséquences du remodelage aortique dans l'hypertension artérielle (p.81)
- 4) Effet de l'athérome aortique sur la valeur pronostique de la PA diastolique (p.85)

V- L'interaction cœur-vaisseaux (p.97)

- 1) Analyses hémodynamiques du couple cœur-vaisseaux (p.97)
- 2) Effets de la fréquence cardiaque sur la post-charge (p.100)
- 3) Effets de la compliance aortique sur la fonction ventriculaire gauche (p.102)
- 4) Effet de la fréquence cardiaque en présence de l'athérome aortique (p.104)
- 5) Conséquences du remodelage aortique après un RVAP (p.120)

VI-Conclusions et Perspectives Générales (p.125)

Références (p.131)

Annexes (format pdf des publications, p.154)

Liste des abréviations

ANP : atrial natriuretic peptide

ATS : athérome aortique

AVC : accident vasculaire cérébral

BBD : bloc de branche droite

BBG : bloc de branche gauche

BNP : brain natriuretic peptide

FC : fréquence cardiaque

HBAG : hémibloc antérieur gauche

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

HTA : hypertension artérielle

IMVG : index masse ventricule gauche

MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle

MVG : masse ventriculaire gauche

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PP : paroi postérieure

RA : rétrécissement aortique

RaVL : onde R en aVL

RVAP : remplacement valvulaire aortique par voie percutanée

VG : ventricule gauche

VGD : VG en diastole

SIV : septum interventriculaire

I-Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème majeur de santé publique avec une prévalence mondiale atteignant 30 à 45% de la population, et augmentant avec le vieillissement de la population [1]. Elle est un facteur de risque cardiovasculaire avéré et multiplie le risque d'évènement coronarien par 2,5, celui d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs par 2,5, celui d'insuffisance cardiaque par 5 et enfin celui d'accident vasculaire cérébral (AVC) par 9 [2].

Le niveau de risque dans l'HTA est lié en partie au niveau de pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) mais également aux atteintes d'organes cibles infracliniques (cœur, reins, cerveau, rétine, aorte et artères des membres inférieurs). Le niveau de risque des patients est également modulé par la présence ou non des autres facteurs de risque cardiovasculaire admis (âge, diabète, dyslipidémie, tabagisme, obésité) [1]. Parmi les atteintes d'organes cibles infracliniques, ce travail va s'intéresser particulièrement au cœur, notamment l'apparition de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), et aux vaisseaux, particulièrement le remodelage de l'aorte (athérosclérose et calcifications).

Dans l'évolution de l'HTA, l'apparition de l'HVG et le remodelage aortique influence de façon péjorative le couplage ventriculo-artériel. La présence d'une HVG ainsi que le remodelage intramyocardique induit sont responsables de la perte de l'élastance myocardique, il en résulte une dysfonction diastolique puis systolique en l'absence d'intervention thérapeutique. L'aorte, véritable « 3^{ème} ventricule », dispose de propriétés élastiques permettant d'amortir l'éjection ventriculaire et de restituer une pression artérielle diastolique. La post-charge induite par l'aorte peut se majorer en présence d'un remodelage aortique et favoriser un rendement ventriculo-artériel altéré. On comprend ainsi que la défaillance d'un ou des deux acteurs est un élément prédisposant d'évènement cardiovasculaire.

L'objectif de ce travail est de caractériser les acteurs de ce couplage, le cœur via l'HVG et l'aorte en terme diagnostique et pronostic, puis d'objectiver leur interaction. Nous avons utilisé pour faire émerger des éléments pronostiques, une cohorte historique OLD-HTA constituée au début des années 1970 (Pr Hugues Milon, Pr Alain Froment) qui présente des intérêts multiples (population importante, longue durée de suivi, nombreux évènements

en terme de mortalité, histoire naturelle de l'HTA...) et une cohorte suivie dans les suites d'un remplacement valvulaire aortique percutané (RVAP). Concernant les éléments de diagnostic notamment de l'HVG, nous avons utilisés des approches différentes allant de l'électrocardiogramme à l'IRM cardiaque en passant par l'échocardiographie et les biomarqueurs.

Ce travail sera séparé en trois parties :

- la première partie va se centrer sur le diagnostic et le pronostic de l'HVG à l'aide de différents outils
- la seconde partie se concentre sur les conséquences du remodelage aortique sur la valeur pronostique de la PAD du patient hypertendu
- la troisième partie s'oriente vers l'interaction pronostique entre le cœur et les vaisseaux dans le contexte de l'HTA et du rétrécissement aortique (RA).

II- Présentation de la cohorte OLD-HTA

La population étudiée est issue de la cohorte OLD-HTA qui comporte dans sa totalité, 1963 patients évalués dans le service de cardiologie de l'hôpital Louis Pradel (Bron, France) de janvier 1969 à décembre 1976 pour leur HTA. Il s'agissait d'un bilan complet réalisé de façon systématique par les Professeurs Alain Froment et Hugues Milon.

Un questionnaire était rempli pour chaque patient, incluant des données anthropométriques, les facteurs de risque cardiovasculaire, les antécédents cardiovasculaires, les traitements en cours et les symptômes. La présence d'un tabagisme était retenu si sévère depuis moins de 5 ans ou encore actif. Pour tous les patients, la pression artérielle était mesurée à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure en position couchée. La PAS, la PAD et la PP correspondaient à la moyenne de 6 mesures au cours de la même journée.

Le principal critère d'HVG électrique disponible était l'index de Sokolow-Lyon qui a été colligé chez l'ensemble des patients, une saisie de RaVL était disponible pour un sous-groupe de 252 patients. Nous avons pu cependant relire les ECG conservés en l'état chez 589 patients pour mesurer : RaVL, l'index de Sokolow-Lyon, l'index de Cornell et son produit.

Un examen du fond d'œil droit était systématiquement réalisé après dilatation pharmacologique de la pupille. Deux cardiologues entraînés (AF et HM) classaient les patients selon les 4 grades de rétinopathie hypertensive de la classification de Keith, Wagener and Barker [3].

L'aortographie était fréquemment réalisée par ponction artérielle fémorale chez les patients présentant une HTA sévère. La technique de Seldinger était la technique de référence pour le diagnostic de sténose des artères rénales, puisque le doppler, le TDM et l'IRM n'étaient pas disponibles à cette époque. L'aortographie était réalisée sauf si 1) le patient refusait l'examen, 2) si il avait déjà été pratiqué dans un autre centre ou 3) si la procédure n'était pas justifiée dans le contexte. L'examen permettait l'exploration de l'aorte thoracique descendante et de l'aorte abdominale. Les signes visibles d'athérosclérose aortique étaient des calcifications, des plaques d'athérome, des sténoses et des anévrysmes. En fonction de ces anomalies, les patients étaient regroupés en 4 catégories d'athérosclérose (ATS₄) : 0 si absent, 1 si modéré (quelques plaques ou calcifications), 2 si moyenne (nombreuses calcifications ou plaques) et 3 si sévère (sténoses ou anévrysmes). Un

score simplifié en 2 catégories (ATS₂) a été également utilisé : 0 si ATS₄ = 0 et 1 si ATS₄ = 1, 2 ou 3.

Le diagnostic de diabète a été défini de façon rétrospective soit par une glycémie à jeûn >1,26 g/L (>7,9 mmol/L) à 2 reprises ou la prise d'un traitement anti-diabétique. La fonction rénale a été estimée selon la formule MDRD (Modification Diet in Renal Disease formula).

La présence d'antécédent cardiovasculaire comprend un antécédent d'insuffisance cardiaque (signes cliniques ou radiographiques tels qu'une dyspnée, des oedèmes, une cardiomégalie ou une dyspnée), de coronaropathie (signes cliniques d'angor ou d'infarctus du myocarde, signes paracliniques tels que des ondes Q à l'ECG) et d'AVC (signes neurologiques déficitaires).

Le recueil des événements est basé sur le registre des décès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques) après une période de suivi totale de plus de 30 ans (la censure a été réalisée en 2003). Selon les différents travaux présentés, une date de censure plus précoce, située entre 10 et 20 ans de suivi, a été choisie. Elle permet d'obtenir une puissance statistique suffisante notamment en fonction des effectifs de nos sous-groupes en termes d'événements mais également de ne pas diluer l'effet de nos variables.

Les causes de décès ont été évaluées à partir des certificats de décès. Le critère de jugement était les décès toute cause (cardiovasculaire et non-cardiovasculaire incluant les morts subites) et les décès cardiovasculaires (cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque) selon la classification CépидDC (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès) [4].

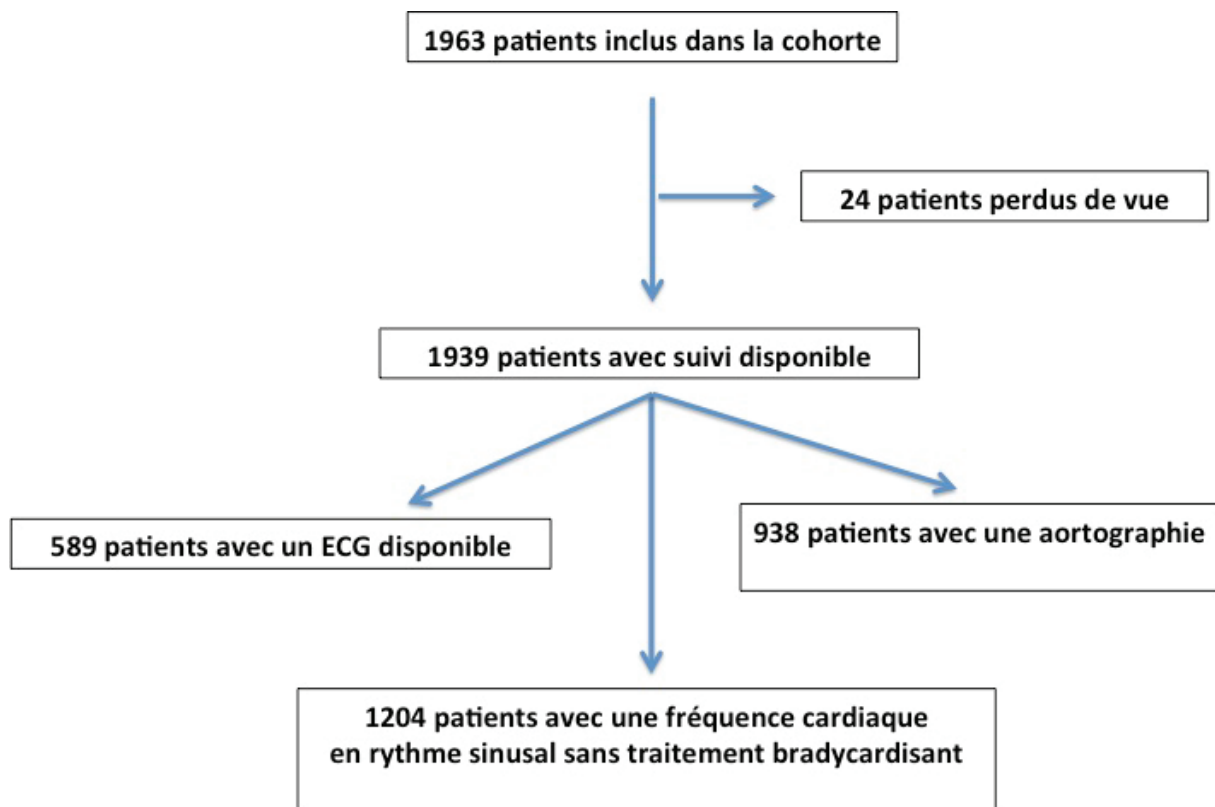
La cohorte OLD-HTA a été utilisée pour les 3 travaux suivants :

- Courand PY, Jenck S, Bricca G, Milon H, Lantelme P. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. *Journal of Hypertension* 2014, 32 :1317-25 [5].
- Courand PY, Milon H, Bricca G, Khettab F, Lantelme P. Diastolic blood pressure, aortic atheroma, and prognosis in hypertension: new insights into a complex association. *Atherosclerosis* 2014; 233: 300-306 [6]

- Courand PY, Milon H, Gustin MP, Froment A, Bricca G, Lantelme P. Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension. J Hypertens 2013 ;31 :484-91 [7]

La population étudiée varie en fonction des données disponibles (589 patients pour l'analyse de l'onde R en aVL, 938 patients pour l'analyse de la PAD en fonction de l'athérome aortique et 1204 patients pour l'analyse de la fréquence cardiaque) et peut être résumée selon la figure 1.

Figure 1. Résumé de la sélection des patients dans la cohorte OLD-HTA



III- L'hypertrophie ventriculaire gauche

1) Définition

L'HVG correspond à une augmentation de la masse musculaire ventriculaire gauche due à l'hypertrophie des cellules myocardiques.

Les phénomènes activateurs de l'HVG peuvent être de trois ordres [8, 9] :

- un stress pariétal détecté par la matrice extracellulaire active des canaux ioniques et des intégrines entraînant via des voies de signalisation intra-cellulaire l'expression des gènes spécifiques favorisant l'hypertrophie ventriculaire gauche
- des facteurs neuro-humoraux : activation de cytokines, de facteurs de croissance (IGF-1, endothelin-1) et d'hormones (système rénine-angiotensine-aldostérone intracardiaque)
- des mutations sur les gènes codant les protéines du sarcomères (myosine, actine, troponine, tropomyosine, titine)

Ainsi les principales étiologies de l'HVG sont

- l'hypertension artérielle (HTA) : la masse ventriculaire gauche (MVG) augmente avec les sévérité de l'HTA, elle est notamment corrélée au niveau de PAS [10], et de façon plus précise à la PAS sur la mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) reflétant la charge hémodynamique imposée au ventricule gauche (VG) [11]. D'autres paramètres tels que la variabilité de la PAS, le profil « non dipper » [12] et le rebond de PAS matinal sont également associés à une augmentation de la MVG [13]
- d'autres facteurs acquis : l'obésité [14], le diabète
- des facteurs héréditaires : dans le cadre des cardiomyopathies hypertrophiques primitives, les patients Afro-Américains à même niveau de pression artérielle ont une prévalence d'HVG 2 à 3 fois plus importante que les caucasiens [15].

2) Conséquences physiopathologiques et pronostiques

a) Remodelage structurel

Sur le plan histologique, le myocarde subit un important remodelage lié à deux processus pathologiques clés :

- une hypertrophie myocytaire sans prolifération, stimulée par l'augmentation de la contrainte pariétale, accompagnée d'une apoptose excessive des myocytes.
- et une fibrose interstitielle entraînant une modification profonde de l'architecture cardiaque : les myocytes sont hypertrophiés, les cellules endothéliales des vaisseaux coronaires et les fibroblastes des espaces interstitiels augmentent en taille et prolifèrent, avec pour conséquence une production excessive de matrice extracellulaire et de collagène, entraînant une fibrose myocardique et péri-vasculaire, ainsi qu'un épaissement de la média des artères coronaires. Ce phénomène entraîne une hypoxie chronique du fait de la réduction de la densité capillaire et la mauvaise diffusion de l'oxygène dans les myocytes hypertrophiés [16].

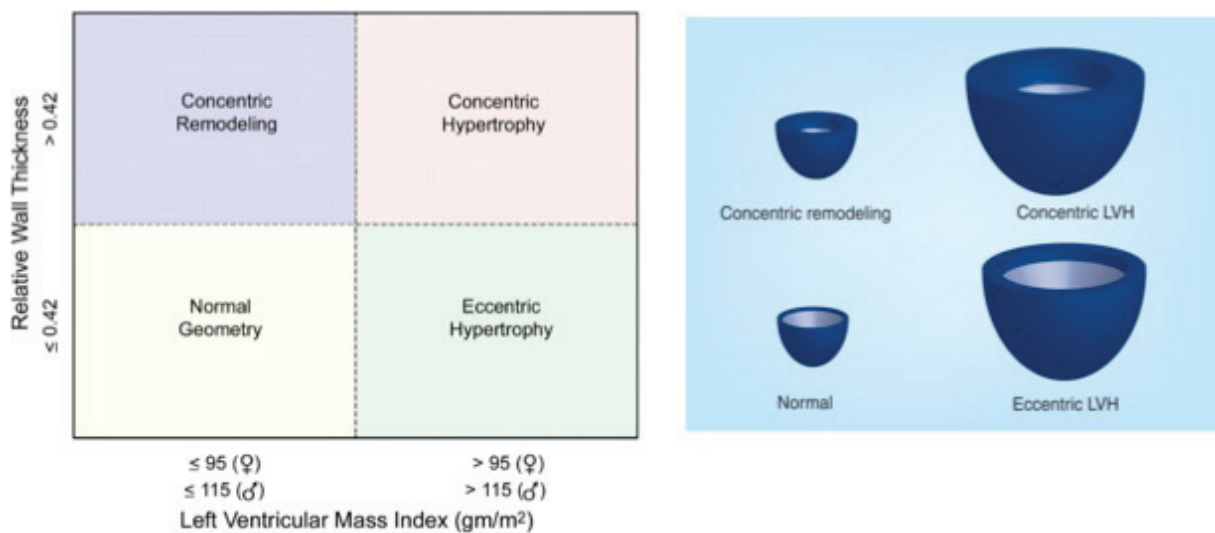
b) Effets sur l'hémodynamique intra-cardiaque

Selon la loi de Laplace les parois du ventricule vont s'épaissir afin de normaliser la tension pariétale, maintenir le débit cardiaque et préserver la fonction systolique ventriculaire gauche. A court terme, l'augmentation de la masse ventriculaire est bénéfique car elle permet en diminuant la tension pariétale de diminuer la consommation en oxygène du myocarde. Néanmoins la fonction globale du myocarde hypertrophié n'est pas normale, et on observe une altération précoce de la fonction diastolique. A long terme, l'épaisseur pariétale du ventricule ne peut plus croître suffisamment pour assurer un débit cardiaque satisfaisant, et le cœur va se dilater. Les capacités d'adaptation vont progressivement s'altérer, la fonction systolique du ventricule gauche va diminuer, et les signes d'insuffisance ventriculaire gauche vont apparaître.

En fonction de la géométrie ventriculaire gauche, on peut retenir 4 groupes classés selon l'épaisseur relative des parois $(SIV + PP) / VGD$ (ERP, pathologique si $>0,42$) et l'IMVG : géométrie normale (ERP $<0,42$, IMVG normal), remodelage concentrique (ERP $>0,42$, IMVG

normal), hypertrophie concentrique (ERP >0,42, IMVG pathologique) et hypertrophie excentrique (ERP <0,42, IMVG pathologique). La figure 2 résume les 4 situations.

Figure 2. Les 4 types de géométrie VG



c) Implications pronostiques

Bien que l'HVG paraisse initialement un phénomène adaptatif face à une contrainte hémodynamique, elle va nettement grever le pronostic du patient. Elle multiplie par deux le risque de décès d'origine coronarienne [17]. Elle augmente également l'incidence d'insuffisance cardiaque mais également d'AVC [18, 19]. La présence d'une HVG chez un patient hypertendu est associée à un risque d'arythmies ventriculaires et supraventriculaires comme confirmé dans une méta-analyse récente [20].

La régression des signes électriques ou échocardiographiques d'HVG est associée à une plus faible incidence de morbi-mortalité cardiovasculaire [21, 22].

3) Outils diagnostiques

a) L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme est un outil simple, peu coûteux et facilement accessible en consultation. La présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche va entraîner des modifications ECG, qui ont été corrélées à des mesures directes ou indirectes de la taille ou de la masse du ventricule gauche.

L'augmentation de l'amplitude des QRS est directement liée à une augmentation de la masse ventriculaire, mais est aussi influencée par l'âge, le sexe et le poids. Il existe un allongement de la durée des QRS, lié l'augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche, de la taille du ventricule gauche et de la fibrose intra-murale qui altère et prolonge la propagation transmurale de l'influx électrique. Les anomalies du segment ST et de l'onde T sont fréquemment associées à l'HVG : le terme de « typical strain » réfère à l'association d'anomalies du segment ST : un sous décalage du point J associé à un sous décalage du segment ST et une inversion asymétrique de l'onde T. Ces modifications sont attribuées à une augmentation de la contrainte hémodynamique, et lorsqu'elles sont présentes sont associées à une masse ventriculaire gauche plus élevée et à plus de complications cardiovasculaires possiblement liées à la présence de fibrose myocardique [23, 24].

Les anomalies de l'onde P sont souvent le premier signe de cardiopathie hypertensive, et sont associée à une dilatation de l'OG, à une élévation des pressions gauches, ainsi qu'à une hypertrophie ventriculaire gauche mais parfois ces anomalies surviennent sur un cœur normal.

La déviation axiale gauche est très souvent associée à l'HVG, mais elle peut être également liée à un certain degré d'hémibloc antérieur gauche (HBAG), ou à l'âge.

L'allongement de l'intervalle QT, reflète l'allongement du potentiel d'action transmembranaire, du fait de l'altération de canaux ioniques lié à l'hypertrophie ventriculaire.

L'American Heart Association, l'American College of Cardiology Foundation et la Heart Rythm Society ont publié en 2009 [25] des recommandations pour la standardisation et l'interprétation de l'ECG. Au total trente-six critères ont été recensés pour diagnostiquer

l'HVG et ils ont été divisés en six catégories : critères d'amplitude dans les dérivations périphériques, critères d'amplitude dans les dérivations précordiales, combinaison de critères d'amplitude dans les dérivations périphériques et précordiales, combinaison de critère d'amplitude et de non amplitude, des critères à utiliser en présence d'un HBAG, et des critères en présence d'un BBG.

Les principaux critères d'HVG électrique sont listés ci-dessous

Le critère de Gubner et Ungerleider : $RI + SIII > 25 \text{ mm}$

En 1943 partant du constat que l'hypertrophie ventriculaire gauche entraînait une déviation axiale gauche, mais que cette déviation axiale était également retrouvée chez des patients avec un cœur normal, Gubner et Ungerleider ont cherché à déterminer d'autres critères électriques pour diagnostiquer l'HVG [26]. Ils ont étudiés trois groupes de patients ayant tous une déviation axiale gauche. Le premier groupe était composé de 460 sujets normaux, sans hypertension artérielle, le troisième était constitué de 100 patients avec une HTA avancée et donc considéré comme ayant une HVG et le groupe intermédiaire était mixte comprenant 380 patients hypertendus avec ou sans HVG. Ils ont démontré que la somme de l'amplitude de l'onde R en DI et de l'amplitude de l'onde S en DIII (SIII) n'excédait pas 2.9 mV chez 99.9 % des patients normaux. La somme de RI+DIII dépassait la valeur de 2.5 mV chez 52% des patients avec une HVG et chez seulement un patient avec un cœur normal : ils ont donc proposé la valeur seuil de 2.5 mV au delà de laquelle la présence d'une HVG est pratiquement certaine.

RaVL > 11 mm et l'indice de Sokolow : $SV1 + RV5 > 35 \text{ mm}$

En 1949, Sokolow et coll. ont mis au point des critères utilisant en plus des dérivations périphériques, les dérivations précordiales pour diagnostiquer l'HVG [27]. Ils ont comparés les électrocardiogrammes de 147 patients avec une HVG à 151 patients « normaux ». Le groupe HVG était formé par des patients avec un ECG anormal et présentant une pathologie susceptible d'entraîner une HVG attestée par une radiographie thoracique comme une

hypertension artérielle, une valvulopathie aortique ou une coarctation. Le groupe « normal » était quant à lui composé de jeunes étudiants en médecine, d'infirmières ou d'employés d'une compagnie aérienne avec un ECG et un examen clinique normal. Ils ont remarqué que l'amplitude de RaVL était très différente entre les deux groupes: dans le groupe normal, RaVL mesurait en moyenne $4,6 \text{ mm} \pm 2,5 \text{ mm}$, et faisait moins de 11 mm chez 99% des cas ; dans le groupe HVG, RaVL mesurait en moyenne $8,1 \pm 4,8 \text{ mm}$, et chez 22% des cas RaVL dépassait les 11mm. Ils ont également découvert que la relation entre l'onde R et S en V1 et V5 était très différente entre le groupe normal et le groupe HVG. Ainsi la somme de l'amplitude de l'onde S en V1 et de l'amplitude de l'onde R en V5 était en moyenne pour les sujets normaux de $19.9 \pm 5.6 \text{ mm}$, chez 4% des cas elle dépassait 30 mm, et pour aucun des cas elle ne faisait plus de 35mm. Dans le groupe HVG, $SV1+RV5$ mesurait en moyenne $30 \text{ mm} \pm 10.4 \text{ mm}$ et chez 32% des cas elle dépassait 35 mm. Ainsi les critères $RaVL > 11 \text{ mm}$ et de la somme de $SV1+RV5 > 35 \text{ mm}$, ont été retenus pour diagnostiquer l'HVG avec une excellente spécificité.

Le score de Romhilt et Estes

En 1968, Romhilt et Estes ont développé un score pour améliorer le diagnostic de l'HVG : Le score réunit différents indices ECG qui appliqués seuls ont une faible sensibilité. Ils ont évalués les performances diagnostiques de ce score dans une série autopsique de 150 cœurs hypertrophiés : la sensibilité de ce score était de 60% avec une spécificité de 96.8% [28]. Ainsi il faut rechercher la présence :

- d'une déflexion d'amplitude excessive (onde R ou S dans les dérivations frontales $\geq 20 \text{ mV}$ ou onde S en V1-V2 $\geq 30 \text{ mV}$ ou onde R en V5-V6 $\geq 30 \text{ mV}$) : 3 points
- d'une lésion sous-endocardique de type surcharge ventriculaire (segment ST-T orienté dans la direction opposée au vecteur principal du QRS ou strain pattern) : 3 points
- d'une hypertrophie auriculaire gauche (négativité terminale de l'onde P en V1 $\geq 1 \text{ mm}$ et durée $\geq 0,04 \text{ s}$) : 3 points.
- d'une déviation axiale gauche des QRS ($\hat{A}QRS$ entre 0 et -30°) : 2 points
- d'un complexe QRS élargi (durée $\geq 0,09 \text{ s}$) : 1 point
- et d'une déflexion intrinsèque retardée ($\geq 0,05 \text{ sec}$ en V5-6) : 1 point

A partir d'une somme totale de 4 points, la présence d'une HVG est probable, si la somme

dépasse 5 points, la présence d'une HVG est certaine.

L'indice de Cornell : RaVL + SV3

En 1985, Casale PN et coll. ont travaillé à développer un nouveau critère ECG qui serait beaucoup plus sensible pour diagnostiquer l'HVG, tout en gardant une bonne spécificité [29]. Ils ont analysé une première série de 414 patients d'une première pour déterminer quel critère ECG serait le mieux corrélé à la masse VG déterminée par échographie en mode TM. C'est l'amplitude de l'onde S en V3 qui était le mieux corrélée à la masse VG ($r=0.46$, $p<0.01$), puis l'onde R en aVL et indépendamment de SV3 ($r =0.27$, $p<0.01$). Si la somme des amplitudes de SV3 et de RVL dépassait le seuil de 25 mm, la sensibilité pour le diagnostic de l'HVG était de 35%, avec une spécificité de 88%. Ils ont mis en évidence une différence d'amplitude des QRS en fonction du sexe, qui était la plus marquée en SV3 : ainsi chez les hommes l'amplitude de SV3 était en moyenne de $13,2 \pm 8.2$ mm, alors qu'elle n'était que de 7.0 ± 4.4 mm chez les femmes ($p < 0.001$). Ils ont donc proposé des valeurs seuils spécifiques par sexe : ainsi le seuil de 28 mm a été retenu pour les hommes et de 20 mm pour les femmes qui permet d'améliorer la sensibilité à 41% et la spécificité à 90%. Les performances diagnostiques de ce nouveau critère ont été confirmées dans une série prospective indépendante de 129 patients, et comparées aux indices de Sokolow, au score de Romhilt et Estes, à $RVL > 11$ mm et à $RI+SIII > 25$ mm, ils avaient tous une moins bonne sensibilité (respectivement : 20%, 31%, 10% et 6%), mais avec une bonne spécificité (respectivement 93%, 83%, 99%,99%).

Les performances de l'indice de Cornell ont été également confirmées dans une étude de 135 patients, avec pour référence la masse VG mesurée par autopsie ; comparée à l'indice de Sokolow qui avait une sensibilité de 22%, et une spécificité de 100%, l'indice de Cornell offrait une meilleure sensibilité à 42%, tout en gardant une excellente spécificité à 96%.

Le produit du Cornell : (RVL + SV3) X QRS > 2440 mm.ms

Toujours pour améliorer l'identification de l'HVG par l'ECG, Molloy et coll ont mis au point en 1992 un nouveau critère le produit de l'amplitude des QRS par leur durée, en s'inspirant

de travaux montrant que l'augmentation de la masse VG était associée à une augmentation de la durée et de l'amplitude des QRS [30].

Dans une série de 220 patients ils ont comparé leur ECG à la MVG déterminée par l'autopsie. Ils ont calculé le produit du Cornell (produit de l'indice de Cornell par la durée du QRS) et le produit des 12 dériviations (la somme des amplitudes des 12 dériviations multiplié par la durée du QRS). Ils ont mis en évidence que le produit du Cornell et le produit des 12 dériviations étaient mieux corrélés à la MVG, qu'ils conservaient la même spécificité de 95%, tout en améliorant leur sensibilité par rapport au critère d'amplitude seul. Ainsi la sensibilité du produit du Cornell était de 51% contre 36% pour l'indice de Cornell ($p < 0.005$), et pour le produit des 12 dériviations la sensibilité était de 45% contre 31% pour l'amplitude des 12 dériviations ($p < 0.001$). Les sensibilités des produit du Cornell et des 12 dériviations étaient également meilleures que la sensibilité de la durée du QRS seul (28%, IC95%, 27-95%, $p < 0.005$).

b) L'échocardiographie transthoracique

Il s'agit d'un examen d'imagerie pratiqué en routine clinique en cardiologie. Elle permet de nombreuses analyses notamment la fonction systolique et diastolique des ventricules, la recherche de valvulopathie et la mesure de la MVG.

La MVG peut être mesurée en échocardiographie transthoracique selon plusieurs méthodes : mode TM, bidimensionnel et 3D [31]. Quelle que soit la méthode utilisée, l'estimation de la MVG en échocardiographie est basée sur la soustraction du volume de la cavité du VG à partir du volume délimité par l'épicarde multiplié par la densité myocardique de 1,05 g/mL [32]. Chez les patients sans déformation majeure de la géométrie cardiaque, il est recommandé d'utiliser une formule mathématique correspondant à celle d'une ellipse de révolution tronquée :

- soit la formule de Devereux $MVG = 1,04 [(SIV + VGD + PP)^3 - (VGD)^3] - 13,6$ si l'on utilise la convention de Penn avec mesure de bord de fuite à bord d'attaque (SIV, septum interventriculaire; VGD, VG en diastole; PP, paroi postérieure)
- soit la formule de Devereux modifiée $MVG = 0,8 \times [1,04 \times ((SIV + VGD + PP)^3 - VGD^3)] + 0,6$ si l'on utilise la convention de l'ASE avec mesure de bord d'attaque à bord d'attaque

Les mesures du SIV, du VGD et de la PP doivent être réalisées en fenêtre parasternale en télédiastole à hauteur des cordages de la valve mitrale en mode TM ou 2D. La difficulté technique inhérente à cette méthode est principalement de bien délimiter les contours entre chacune des structures notamment la limite épicarde-péricarde. L'orientation du faisceau ultrasonore notamment en mode TM doit être perpendiculaire aux structures traversées. Les patients peu échogènes et l'expérience de l'opérateur sont des éléments à prendre en compte pour la qualité des mesures. L'élévation au cube des mesures est une source d'amplification d'erreur du calcul de la MVG.

Plusieurs études ont évaluées les reproductibilités de la MVG échocardiographique. Les coefficients intraobservateurs semblent correctes évalués entre 0,83 et 0,98 induisant des faibles variations de MVG de moins de 1 gramme [33, 34]. Par contre les données sur la reproductibilité des mesures interobservateurs sont plus fluctuantes selon les études et les structures cardiaques mesurées entre 0,50 et 0,95 pouvant induire des variations d'IMVG (index de masse ventriculaire gauche) de l'ordre 4,5 à 6,4 g/m² [34, 35, 36, 37].

Différents seuils pathologiques de MVG échocardiographiques ont été définis. La donnée brute obtenue de MVG peut-être indexée à la surface corporelle ou à la taille :

- en mode TM : un IMVG indexé à la surface corporelle > 95 g/m² chez la femme et > 115 g/m² chez l'homme signe une HVG, il en est de même pour un IMVG indexé à la taille exposant 1,7 pour les 2 genres >51 g/m^{1,7} et également pour un IMVG indexé à la taille exposant 2,7 pour les femmes >44 g/m^{2,7} ou pour les hommes >48 g/m^{2,7}
- en mode bidimensionnel : un IMVG indexé à la surface corporelle > 88 g/m² chez la femme et > 102 g/m² chez l'homme signe une HVG [1, 32].

L'échocardiographie permet également d'analyser d'autres paramètres en lien direct ou indirect avec l'HVG comme la fonction diastolique. Elle dépend des conditions de charge et donc de l'équilibre de l'HTA. Elle se fait par l'analyse du doppler pulsé transmitral et du doppler tissulaire à l'anneau mitral. La dysfonction diastolique est secondaire à l'HVG et à la post-charge, elle induit une augmentation des pressions de remplissage (rapport E/E' >13) qui induit une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment de la MVG et de l'ERP. La dilatation de l'oreillette gauche (surface ou volume) est également, en l'absence de valvulopathie, un témoin de l'augmentation chronique des pressions de remplissage du VG

et un marqueur fiable de dysfonction diastolique. Ce paramètre est prédicteur d'événements cardiovasculaires [38, 39].

La fonction systolique. Elle dépend de la post-charge et également de la précharge. Le paramètre le plus étudié en routine clinique est la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) qui peut être mesurée par différentes méthodes (Simpson, Teicholz...). La Lorsque la cardiopathie hypertensive est compensée, la FEVG est normale. Sa valeur peut s'altérer en l'absence de prise en charge adaptée. D'autres méthodes d'évaluation de la fonction systolique sont disponibles permettant de détecter des altérations précoces de la fonction systolique comme l'altération précoce de la composante longitudinale: fraction de raccourcissement à mi-paroi, doppler tissulaire (onde S), 2D strain par Speckle Tracking (paramètres de déformations) [40].

c) l'IRM cardiaque

L'IRM cardiaque permet d'obtenir une imagerie tridimensionnelle d'excellente résolution permettant d'évaluer la taille des cavités cardiaques sans prérequis sur la géométrie cardiaque, sans irradiation, sans problème d'échogénicité ni d'injection de produit de contraste. Les techniques de quantification de la MVG en grand axe et petit axe sont bien reproductibles [41]. La méthode la mieux documentée est celle utilisant une série de coupes petit axe couvrant la totalité du VG de l'anneau mitral à l'apex en utilisant des séquences synchronisées sur l'ECG. Le volume myocardique est défini par la surface comprise entre l'épicarde et l'endocarde multipliée par la distance entre chaque coupe. Par convention, la MVG est mesurée en télédiastole. Tout comme en échocardiographie transthoracique, la MVG est le produit de ce volume par la densité du myocarde. Des controverses existent sur le contour de l'endocarde en particulier sur l'inclusion ou l'exclusion des muscles papillaires. Des données récentes sur la cohorte MESA sont en faveur d'une meilleure reproductibilité quand ces derniers sont exclus [42]. Actuellement la technique d'acquisition de référence est la SSFP (steady-state free precession) permettant des acquisitions plus rapides et un bruit de fond atténué en comparaison des séquences GRE (fast gradient-echo) [43].

La reproductibilité inter-observateur de la MVG non indexée montre des variations modérées allant de 4 à 10 grammes [44, 45, 46]. Deux seuils d'HVG ont été décrits et

indexés à la surface corporelle (IMVG^{IRM}) : 83 g/m² chez les hommes et 67 g/m² chez les femmes [47], 96 g/m² chez les hommes et 81 g/m² chez les femmes [48]. Les limites de l'IRM cardiaque pour l'évaluation de la MVG sont : le temps d'acquisition et d'analyse, son coût élevé, la nécessité de réaliser des apnées, la claustrophobie et les implants ferromagnétiques.

d) le NT-proBNP

En réponse à une expansion volémique ou une surcharge de pression, les cardiomyocytes ventriculaires libèrent des hormones favorisant une natriurèse, une vasodilatation et des effets anti-fibrosants : l'ANP (atrial natriuretic peptid) et le BNP (brain natriuretic peptide). Le BNP a été particulièrement étudié dans la pathologie cardiovasculaire notamment pour le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque. Sa prohormone se clive de façon équimolaire en BNP et NT-proBNP (N terminal proBNP).

Le NT-proBNP porte un rationnel physiopathologique intéressant pour l'HTA puisqu'il traduit la pression intraventriculaire gauche puis l'évolution vers la dysfonction diastolique et systolique du VG [49]. Sa demi-vie plus longue que le BNP en fait le candidat idéal pour évaluer le retentissement de l'HTA sur le cœur, si l'on exclue les patients présentant une insuffisance rénale [50, 51].

Plusieurs travaux ont démontrés la capacité du NT-proBNP à prédire l'HVG en échocardiographie ou en IRM cardiaque [52, 53]. Des données pronostiques sont également disponibles dans l'HTA. Des seuils situés entre 100 et 200 pg/mL ont été proposés chez les patients hypertendus pour prédire les événements cardiovasculaires et la mortalité [54, 55, 56].

4) Validation diagnostique de l'onde R en aVL

Courand PY, Grandjean A, Charles P, Paget V, Khettab F, Bricca G, Boussel L, Lantelme P, Harbaoui B. R wave in aVL lead is a robust index of left ventricular hypertrophy: a cardiac MRI study. Am J Hypertens 2015 [57].

Rationnel de l'étude :

Des études récentes ont montrés que chez les patients hypertendus, RaVL était mieux corrélés avec l'IMVG que l'index de Sokolow-Lyon ou de Cornell lorsqu'il était évalué avec l'échocardiographie transthoracique [58, 59]. Les recommandations européennes citent RaVL comme un index valide d'HVG et suggèrent un seuil de 1.1 mV pour obtenir une spécificité de 100% en se basant sur l'étude radiographique de Sokolow [1,27]. Cependant, d'autres seuils ont été proposés à 0.6-0.7 mV en utilisant l'échocardiographie transthoracique ou l'IRM cardiaque dans une population limitée [58,59,60,61]. Dans ces précédents travaux, la majorité des patients hypertendus étaient caucasiens, sans cardiopathie évoluée et ne présentaient pas de trouble de conduction. Les objectifs de cette étude sont en se basant sur les données de l'IRM cardiaque :

- de comparer la performance diagnostique de RaVL avec les autres index ECG d'HVG dans des conditions cliniques variées
- de comprendre les contributions relatives de chaque dérivation ECG dans l'influence diagnostique de l'HVG et du remodelage ventriculaire gauche.

Matériels et méthodes :

La population comporte 501 patients consécutifs adressés pour une IRM cardiaque en provenance de deux services de cardiologie (Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon et Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône). L'examen était réalisé en routine clinique pour l'évaluation et l'adaptation thérapeutique de pathologies cardiaques variées (étiologie, FEVG, Index MVG, test d'ischémie...). Les patients étaient éligibles si ils avaient une mesure de leur MVG en IRM et un ECG 12 dérivation à moins de 4 semaines d'intervalle. La durée médiane entre les 2 examens était de 5 jours. Tous les ECG ont été relus de façon

rétrospective par 2 cardiologues. La reproductibilité inter et intra-observateur a été évaluée sur un échantillon de 30 patients (cf. données supplémentaires de l'article tableau S1).

L'ECG 12 dérivations a été enregistré à l'échelle habituelle de 25 mm/s et 1 mV/cm. Les critères d'HVG électrique évalués dans ce travail étaient : RaVL, l'index de Sokolow-Lyon, l'index de Cornell et son produit. Pour les deux derniers index cités, 3 corrections ont été proposées en fonction du genre : pas de correction, +6 mm chez les hommes et +8 mm chez les femmes.

Pour les mesures de la MVG, il s'agissait d'un IRM de 1.5 tesla (Magnetom, Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany). Les séquences IRM étaient synchronisées à l'ECG en coupe long axe (2 et 4 cavités) et en coupe petit axe. Sur les différentes coupes en petit axe, les contours de l'endocarde et de l'épicarde étaient tracés manuellement en fin de diastole. La MVG était mesurée selon la méthode de Simpson : après sommation des disques, la MVG était calculée par soustraction du volume endocardique au volume éplicardique puis en multipliant ce résultat par un facteur correctif de 1.05 g/cm^3 . La surface corporelle est calculée selon la méthode de Dubois et Dubois : $0.20247 \times (\text{taille})^{0.725} \times (\text{poids})^{0.425}$. Les seuils d'HVG retenus étaient indexés à la surface corporelle (index MVG) : 83 g/m^2 chez les hommes et 67 g/m^2 chez les femmes [47]. La dilatation ventriculaire gauche était définie à partir d'un seuil supérieur à 92 mL/m^2 [62,63].

Concernant la méthode statistique, les outils usuels ont été utilisés pour la comparaison des sous-groupes. Les corrélations entre les index d'HVG et l'index MVG IRM ont été réalisées par une analyse de régression linéaire (coefficient de corrélation de Pearson « r »). Les coefficients de corrélations ont été comparés par en utilisant le test statistique Z après transformation de Fisher. Pour estimer la performance des différents index d'HVG électrique, les courbes ROC ont été construites. L'aire sous la courbe a été évaluée selon la méthode de Mann-Whitney et comparée à 50%. Les différentes aires sous la courbe ont été comparées selon la méthode de DeLong. Les modèles de régression logistique multivariée descendante ont permis d'identifier les rôles respectifs de chaque vecteur ECG (SV1, SV3, RV5, RV6, RaVL et la durée des QRS) pour déterminer si ils participaient à l'hypertrophie ou au remodelage du ventricule gauche. Le seuil de significativité statistique était atteint si $P < 0.05$. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS 20.0.0 (SPSS, Chicago, IL) et STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX).

Résultats :

Description de la cohorte initiale

Il s'agit de 2/3 d'hommes et l'âge médian était de 58 ans avec un index de masse corporelle médian de 25.3 kg/m². La FEVG, l'index MVG et le volume ventriculaire gauche indexé étaient respectivement de 55% [40-64], 67 g/m² [57-81] et 82 mL/m² [66-103]. La prévalence de l'HTA était de 46.7% et celle de l'insuffisance cardiaque de 49.7%. Environ 40% des patients avaient présentés un antécédent d'infarctus du myocarde documenté par l'IRM cardiaque (N=201). Ces derniers présentaient une FEVG plus basse, un index MVG plus élevé et un volume ventriculaire gauche indexé plus élevé que ceux n'ayant pas présenté d'infarctus du myocarde.

Corrélation des index d'HVG électrique avec la l'index MVG

Tous les index d'HVG électrique étaient corrélés de façon statistiquement significative avec l'index MVG IRM. Les meilleures corrélations obtenus pour RaVL étaient observées chez les patients sans IDM (R=0,392, p<0,001), chez les caucasiens (R=0,378, p<0,001), chez les femmes (R=0,389, p<0,001), chez les obèses (R=0,406, p<0,001) et les patients avec un bloc de branche droite (R=0,406, p<0,001). Cependant entre chaque sous-groupes respectifs (*i.e.* IDM vs. pas d'IDM, femmes vs. hommes, etc...), la différence entre les coefficients de corrélations n'était pas statistiquement significative (p >0,05 pour tous).

Valeur diagnostique des index ECG d'HVG

Dans l'ensemble de la cohorte, nous avons observé une aire sous la courbe ROC de 0,729 pour RaVL (spécificité 98,3%, sensibilité 19,6%, seuil optimal 1,1 mV, 75,8% des patients classés correctement), 0,608 pour l'index de Sokolow-Lyon (spécificité 98,6%, sensibilité 11,3%, seuil optimal 3,7 mV, 73,4% des patients classés correctement), 0,795 pour l'index de Cornell sans correction (spécificité 84,6%, sensibilité 60,6%, seuil optimal 1,9 mV, 77,6% des patients classés correctement) et 0.803 pour le produit du Cornell (spécificité 86,0%, sensibilité 58,5%, seuil optimal 1824 mm.ms, 78,1% des patients classés correctement).

Chez les patients sans infarctus du myocarde, RaVL présente une meilleure performance diagnostique que l'index de Sokolow-Lyon (Figure 3, test de Delong $p < 0.001$). Chez les femmes, les caucasiens, les obèses, les patients avec un bloc de branche droite ou une déviation axiale gauche $> -30^\circ$, RaVL présente une performance diagnostique proche de l'index de Cornell et de son produit (Figure 4, test de Delong $p > 0.20$ pour toutes les comparaisons). A l'inverse, chez les hommes et les Africains, l'index de Cornell et son produit améliore de façon significative ($p < 0.05$) le diagnostic d'HVG en comparaison de RaVL. Quels que soient les sous-groupes analysés la valeur optimale de RaVL était relativement stable à environ 1.0 mV avec une spécificité $> 90\%$ et une sensibilité de l'ordre de 40%. Il faut souligner que pour les autres index d'HVG étudiés les seuils optimaux étaient largement plus variables : de 2,7 à 3,9 mV pour l'index de Sokolow-Lyon, de 1,9 à 2,9 mV pour l'index de Cornell et de 1520 à 3180 mm.ms pour le produit du Cornell.

Dans le sous-groupe de patients sans infarctus du myocarde, les différents index d'HVG électrique gardaient des bonnes spécificités allant de 79,1 à 97,7% mais avec des sensibilités plus faibles 13,2 à 54,4%.

Figure 3. Courbe ROC chez les patients ne présentant pas d'antécédent d'infarctus du myocarde (N=300)

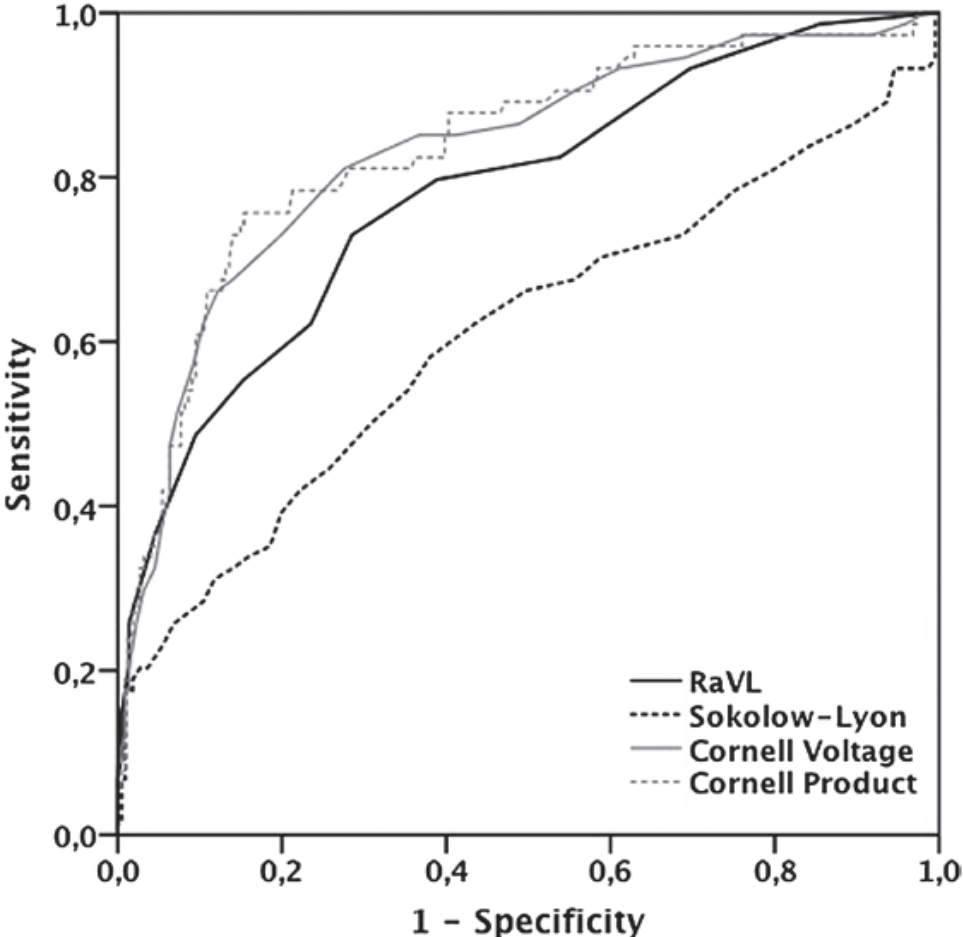
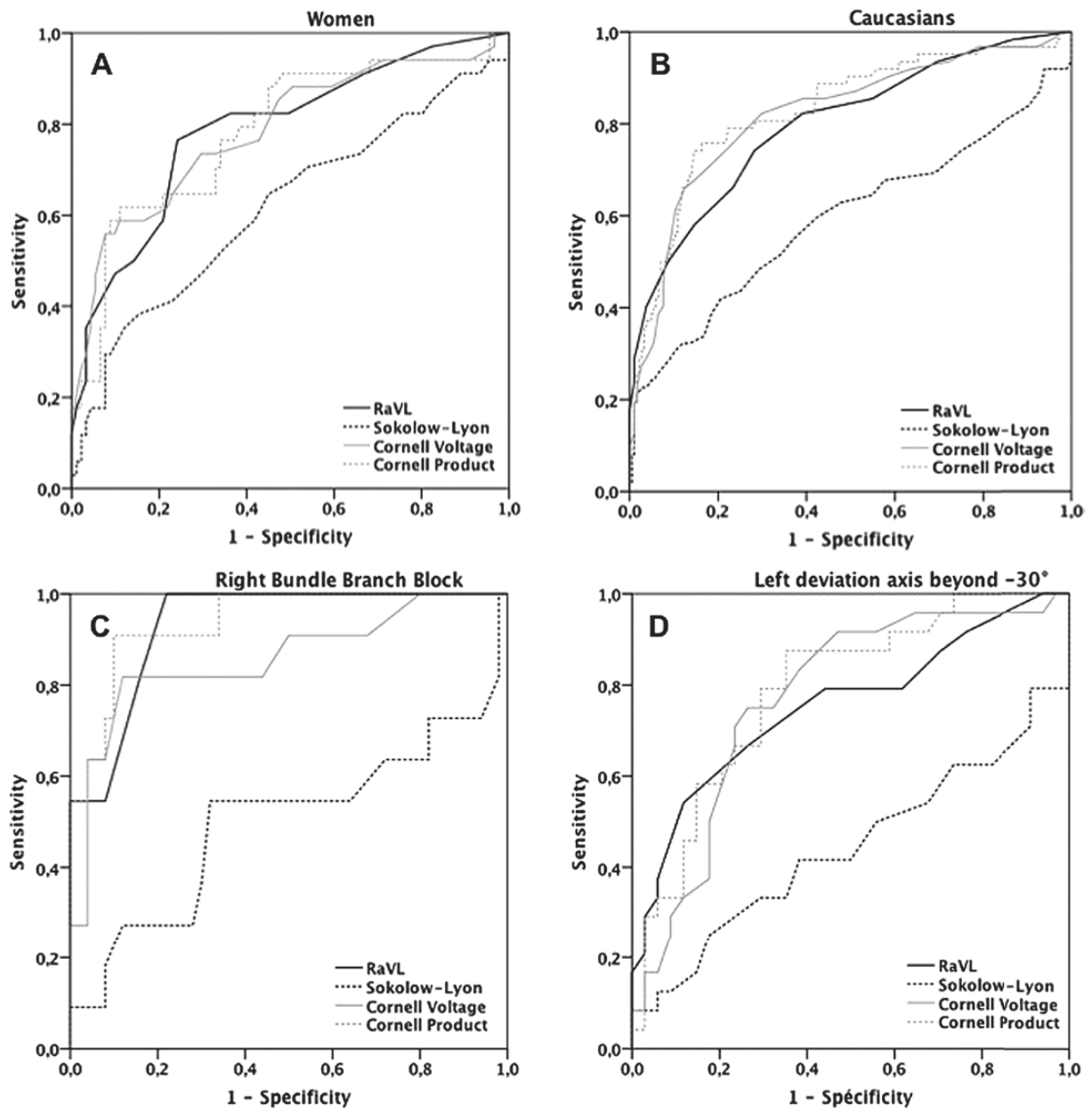


Figure 4. Courbes ROC dans différents sous-groupes de patient sans infarctus du myocarde



Rôle respectif de chacune des dérivations ECG

L'analyse de régression multivariée démontre que RaVL et SV1 sont corrélés de façon indépendante avec l'index MVG chez les patients avec ou sans infarctus du myocarde. SV3, RV5 et RV6 sont corrélés de façon indépendante avec l'index MVG uniquement chez les patients sans infarctus du myocarde. SV3 et la durée des QRS sont indépendamment associés avec le volume ventriculaire gauche indexé chez les patients sans infarctus du myocarde. Dans l'ensemble ces résultats montrent que RaVL, SV1, RV5 et RV6 sont corrélés avec l'index MVG mais pas avec le volume ventriculaire gauche indexé. A l'inverse, la durée des QRS et SV3 sont significativement associés avec le volume ventriculaire gauche indexé (Tableau 1).

La régression logistique multivariée démontre que chez les patients sans infarctus du myocarde, RaVL et SV3 sont les seuls prédicteurs indépendants d'HVG alors que la durée des QRS et SV3 prédisent la dilatation du ventricule gauche. Chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde, SV1 est également prédicteur d'HVG tout comme RaVL et SV3, tandis que SV3 est la dérivation prédisant la dilatation du ventricule gauche (Tableau 2).

Tableau 1. Corrélation multivariée des différentes dérivations ECG

	SV1	SV3	RV5	RV6	RaVL	Durée des QRS
<i>Absence d'infarctus du myocarde (N=300)</i>						
Age (Années)	$\beta=-0.071, p=0.002$	NS	$\beta=-0.089, p<0.001$	$\beta=-0.077, p=0.001$	$\beta=0.033, p=0.016$	$\beta=0.414, p<0.001$
Poids (kg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Taille (cm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAS (mm Hg)	$\beta=0.032, p=0.020$	NS	$\beta=0.075, p<0.001$	$\beta=0.057, p<0.001$	$\beta=0.016, p=0.048$	NS
IMC (kg/m ²)	NS	NS	NS	NS	$\beta=0.74, p=0.024$	NS
IMVG (g/m ²)	$\beta=0.051, p=0.003$	$\beta=0.088, p<0.001$	$\beta=0.051, p=0.008$	$\beta=0.066, p<0.001$	$\beta=0.053, p<0.001$	NS
VTDVGI (mL/m ²)	NS	$\beta=0.072, p<0.001$	NS	NS	NS	$\beta=0.273, p<0.001$
Genre (Homme)	NS	NS	NS	NS	NS	NS

β : coefficient de régression ; IMC : index de masse corporelle ; IMVG : index masse ventriculaire gauche ; NS : non significatif ; PAS : pression artérielle systolique ; VTDVGI : volume télédiastolique du ventricule gauche indexé

Tableau 1 (suite). Corrélation multivariée des différentes dérivations ECG

	SV1	SV3	RV5	RV6	RaVL	QRS duration
<i>Antécédent d'infarctus du myocarde (N=201)</i>						
Age (Années)	NS	NS	NS	NS	$\beta=0.068, p<0.001$	$\beta=0.423, p<0.001$
Poids (kg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Taille (cm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PAS (mm Hg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMC (kg/m ²)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IMVG (g/m ²)	$\beta=0.068, p=0.002$	NS	NS	NS	$\beta=0.039, p=0.010$	NS
VTDVGI (mL/m ²)	NS	$\beta=0.051, p=0.001$	NS	NS	NS	NS
Genre (Homme)	NS	$\beta=5.368, p<0.001$	NS	NS	NS	NS

β : coefficient de régression ; IMC : index de masse corporelle ; IMVG : index masse ventriculaire gauche ; NS : non significatif ; PAS : pression artérielle systolique ; VTDVGI : volume télédiastolique du ventricule gauche indexé

Tableau 2. Régression logistique pour prédire l'hypertrophie et la dilatation du ventricule gauche.

	Odd ratios	[IC à 95%]	p	Odd ratios	[IC à 95%]	p
<i>Prédiction d'une HVG</i>						
Absence d'infarctus du myocarde (N=300)						
SV1	0.99	[0.93-1.06]	0.838	0.98	[0.92-1.04]	0.495
SV3	1.12	[1.07-1.18]	<0.001	1.10	[1.05-1.14]	<0.001
RV5	0.98	[0.88-1.10]	0.727	1.02	[0.93-1.11]	0.743
RV6	1.09	[0.96-1.25]	0.187	1.06	[0.95-1.18]	0.333
RaVL	1.34	[1.21-1.48]	<0.001	1.06	[0.98-1.15]	0.123
Durée des QRS	1.01	[1.00-1.03]	0.109	1.02	[1.01-1.04]	<0.001
Antécédent d'infarctus du myocarde (N=201)						
SV1	1.11	[1.03-1.21]	0.010	1.05	[0.97-1.13]	0.246
SV3	1.08	[1.03-1.14]	0.003	1.10	[1.04-1.16]	<0.001
RV5	1.07	[0.96-1.18]	0.230	0.93	[0.84-1.03]	0.177
RV6	0.93	[0.81-1.07]	0.301	1.07	[0.93-1.22]	0.365
RaVL	1.19	[1.06-1.33]	0.003	1.02	[0.92-1.13]	0.696
Durée des QRS	1.01	[0.99-1.03]	0.335	1.00	[0.99-1.02]	0.702

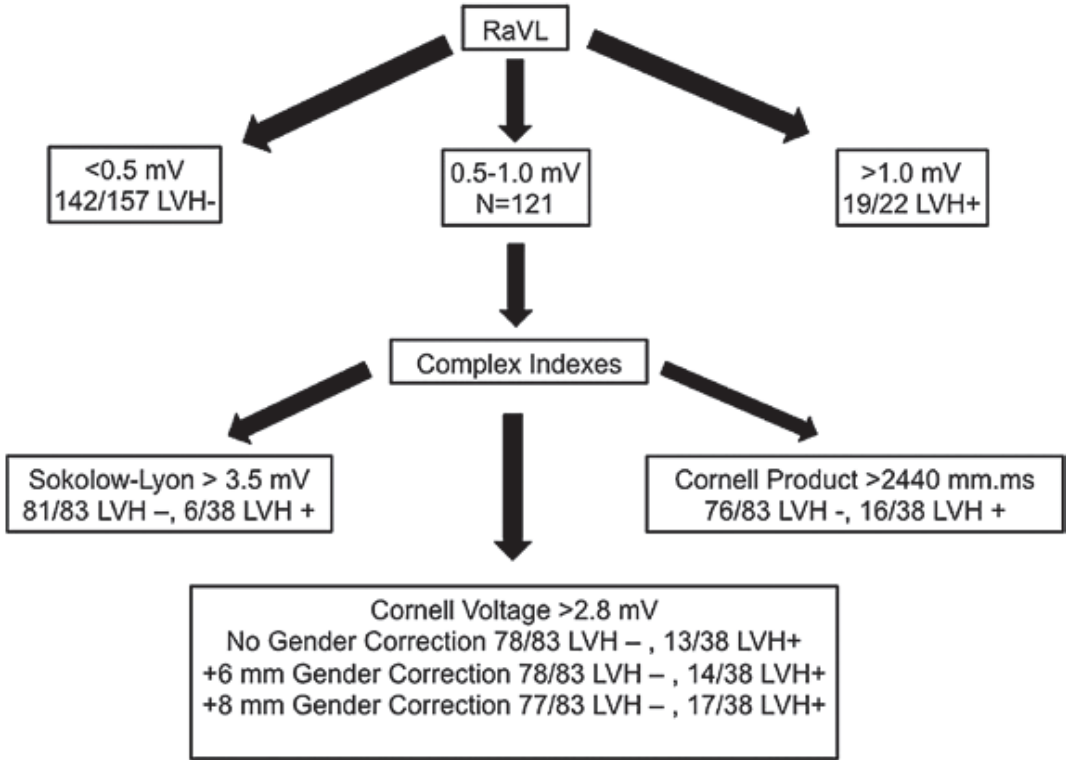
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, IC : intervalle de confiance, VG : ventricule gauche

Valeurs prédictives des méthodes diagnostiques

Dans le sous-groupe des patients sans infarctus du myocarde, RaVL classe correctement 80,7% des patients ($>1,0$ mV), l'index de Sokolow-Lyon 77,3% ($>3,5$ mV), l'index de Cornell sans correction 80,0% ($>2,8$ mV), l'index de Cornell avec une correction de 6 mm pour le genre 81,0% ($>2,8$ mV) et l'index de Cornell avec une correction de 8 mm pour le genre 82,4% ($>2,8$ mV).

La Figure 5 propose une approche en 2 étapes utilisant en première intention RaVL basé sur 2 seuils, le premier $<0,5$ mV pour sa bonne sensibilité et le second $>1,0$ mV pour sa bonne spécificité. La seconde étape consiste pour les patients se situant entre 0,5 et 1,0 mV, à recourir à des index d'HVG électrique plus complexes. Cette stratégie permet de classer de façon appropriée plus de 85% des patients. Cette même méthode permet chez les patients avec infarctus du myocarde de classer correctement plus de 68% des patients.

Figure 5. Approche en 2 étapes pour améliorer le diagnostic d'HVG électrique à partir de RaVL.



LVH : Hypertrophie ventriculaire gauche

Discussion :

Cette étude teste pour la première fois la valeur diagnostique de RaVL en tant qu'index d'HVG en comparaison de l'IRM cardiaque. Nous démontrons que cet index peut être utilisé dans la majorité des cas en première intention et peut se compléter de l'analyse de SV3 particulièrement dans des conditions géométriques de remodelage ventriculaire gauche.

Dans ce travail, RaVL et SV3 apparaissent comme les dérivations les plus importantes de remodelage ventriculaire gauche avec quelques différences : RaVL est seulement un marqueur d'HVG tandis que SV3 est le signe d'une dilatation du ventricule gauche traduisant une HVG excentrique. Cette étude souligne l'importance de RaVL en terme de performance (relativement proche de l'index de Cornell et son produit), et également de sa simplicité d'utilisation en raison d'un seuil diagnostique très stable de l'ordre de 1,0 mV. Ce dernier point fait défaut aux index basés sur SV3 pour lesquels les seuils peuvent varier de plus de 50% selon les sous-groupes de patients considérés [64,65]. RaVL semble également un index à utiliser particulièrement chez les femmes compte-tenu de l'absence de correction spécifique et d'une performance diagnostique équivalente aux index plus complexes. Dans l'HTA, le remodelage ventriculaire gauche se fait essentiellement sur un mode d'HVG concentrique faisant de RaVL un outil diagnostique de première intention.

Plusieurs études ont récemment évalué la valeur diagnostique de RaVL en comparaison de l'échocardiographie transthoracique. Les seuils optimaux retenus étaient plus faibles que ceux que nous avons démontrés, de l'ordre de 0,6 mV avec une meilleure sensibilité mais une plus faible spécificité [58-60]. Ce même seuil a été démontré comme étant pronostique de mortalité cardiovasculaire et d'événements cardiovasculaires [5, 58, 60]. Notre étude apporte également un autre éclairage sur cette valeur pronostique de 0,6mV, puisqu'un seuil <0,5 mV présente une très bonne spécificité pour exclure l'HVG, un élément majeur de bon pronostic. Un autre élément qui peut expliquer la différence de seuil obtenu entre l'IRM et l'échocardiographie transthoracique est la tendance de cette dernière méthode à surestimer la MVG [66].

En dehors de l'hypertension artérielle, RaVL semble adapté aux autres myocardopathies évoluant vers une HVG concentrique tel que le RA et les myocardopathies hypertrophiques, comme démontré précédemment [67]. A l'inverse, les index d'HVG électriques comportant SV3 améliorent la performance diagnostique notamment en

présence d'un bloc de branche gauche ou d'une myocardopathie ischémique. Peu d'études se sont intéressées à la valeur diagnostique des index d'HVG électrique en présence d'infarctus du myocarde constitué. A noter, un travail récent qui a évalué à partir de l'échocardiographie transthoracique, les valeurs diagnostiques de RaVL, de l'index de Sokolow-Lyon, de l'index de Cornell et du produit du Cornell. Les résultats étaient superposables à ceux de notre étude avec une spécificité >90% et une faible sensibilité <15% [68].

Concernant les patients obèses, le diagnostic d'HVG est difficile pour des raisons techniques notamment l'échocardiographie transthoracique peut être prise en défaut pour des raisons d'échogénicité. Plusieurs études ont démontré que l'obésité était associée avec une augmentation de la MVG tandis que les voltages des QRS dans les dérivations précordiales avaient tendance à diminuer [69-73]. L'explication avancée est l'augmentation de la distance entre les électrodes précordiales et le cœur en raison de l'interposition du tissu adipeux, induisant notamment une diminution de la performance diagnostique des index d'HVG basé sur les dérivations précordiales comme l'index de Sokolow-Lyon [69, 71-73]. Une nouvelle fois, RaVL montre sa robustesse dans notre cohorte avec un seuil optimal stable à 0,9 mV dans ce sous-groupe.

Dans le cadre des troubles de conduction, des index spécifiques d'HVG ECG ont été proposés. Par exemple pour les blocs de branche droite complets, l'amplitude des ondes S en V1 et V2 a tendance à diminuer. Des travaux ont montrés que les index suivants : SV1 >0,2 mV, RV5 ou RV6 >1,5 mV et un axe des QRS >-30° avec S en DIII + l'amplitude précordiale R/S >3,0 mV permettent une sensibilité de 46-68% et une spécificité de 57-71% [74-77]. Nos données suggèrent que les performances de RaVL sont probablement supérieures dans ce contexte pour un seuil >1,0 mV, la spécificité est de 100% et la sensibilité de 54,6% ce qui en fait un bon candidat en première intention en présence d'un bloc de branche droite complet. A l'inverse, le diagnostic d'HVG en présence d'un bloc de branche gauche complet est plus délicat et n'est pas recommandé dans les dernières guidelines [25]. Dans notre étude, les corrélations des différents index d'HVG avec la MVG sont mauvaises en présence de ce trouble de conduction. Cependant notre sous-groupe de patient étant d'effectif réduit, ces données nécessitent confirmation. Pour les patients présentant une déviation axiale gauche au-delà de 30°, les recommandations considèrent que RaVL n'est pas un critère acceptable compte-tenu de la modification induite de la

dépolarisation dans le plan frontal qui peut augmenter son voltage [25]. Cependant notre étude est en accord avec un travail récent montrant la bonne capacité diagnostique de RaVL en présence d'un HBAG [78].

En pratique, pour les patients n'ayant pas présenté d'infarctus du myocarde, nous avons démontré que les index complexes d'HVG électrique n'augmentent que de façon marginale la valeur diagnostique de RaVL avec un seuil simple retenu à 1,0 mV (valeurs comprises entre 80,3 et 82,4% de patients correctement classés). La stratégie en 2 étapes proposée ci-dessus permet d'obtenir une classification correcte de plus de 85,0% des patients. Cette performance approche probablement celle de l'échocardiographie transthoracique quand on sait qu'environ 10% des patients ne peuvent pas avoir de mesure de la MVG pour des raisons techniques [22, 66, 79, 80].

Limites

Une limite théorique de ce travail est l'absence de réalisation simultanée de la MVG IRM et de l'ECG. Cependant, il paraît raisonnable de penser que la période médiane de 5 jours séparant les deux examens est insuffisante pour entraîner des fluctuations significatives de la MVG. Un autre point à souligner est la plus faible performance diagnostique de RaVL chez les africains. Pour cette ethnie, il paraît donc plus judicieux de baser notre raisonnement sur les index comportant la dérivation SV3. Nous ne pouvons par ailleurs par extrapoler nos résultats aux hispaniques, asiatiques et au moins de 35 ans ; ces populations n'étant pas représentées dans notre cohorte.

Notre étude valide pour la première fois dans une cohorte de patient ayant eu une IRM cardiaque, le seuil optimal de détection d'HVG en utilisant RaVL. Nous démontrons que pour un seuil de 1,0 mV, RaVL a la capacité de classer correctement plus de 80% des patients. Nous confirmons que cet index peut être utilisé en première intention notamment chez les caucasiens pour détecter une HVG. Nous démontrons également que l'onde SV3 apporte des précisions géométriques notamment lorsque l'HVG est excentrique.

5) Intérêt pronostique de l'onde R en aVL

Courand PY, Jenck S, Bricca G, Milon H, Lantelme P. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. Journal of Hypertension 2014, 32 :1317-25 [5].

Rationnel de l'étude :

L'HVG est une adaptation du cœur dans l'HTA pour maintenir le débit cardiaque malgré l'augmentation de la post-charge secondaire à la rigidité aortique et à l'augmentation des résistances périphériques. Il est cependant bien documenté que l'HVG est facteur de mauvais pronostic cardiovasculaire [81-84]. Pour cette raison, les recommandations européennes de l'HTA insistent sur la recherche de l'HVG en s'appuyant sur l'ECG et l'échocardiographie transthoracique.

L'ECG est habituellement considéré comme un examen de première intention chez tout patient hypertendu. De nombreux index d'HVG électrique ont été développés avec des sensibilités et spécificités variables. Dans l'ensemble, ils ont démontré une bonne performance en terme de spécificité alors que leur sensibilité est modeste ; ils sont donc considérés comme de faible utilité pour éliminer une HVG [85,86]. Une des limites des principaux index d'HVG électriques sont la variabilité des seuils diagnostiques dépendant de l'âge, du genre et de l'index de masse corporel. Ainsi, un index simple, robuste avec un seuil diagnostique univoque serait particulièrement bienvenu.

RaVL, un des composants de l'index de Cornell, présente plusieurs avantages : il est simple à mesurer, reproductible et paraît mieux corrélé à la MVG mesurée en échocardiographie transthoracique en comparaison de l'index de Sokolow-Lyon et de Cornell [58,59]. En plus de ces éléments descriptifs, deux études ont démontrés la capacité de RaVL à prédire les événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus présentant ou non d'autres signes d'HVG [58,60]. Par contre la valeur pronostique de cet index concernant la mortalité n'a pas été jusqu'à présent.

L'objectif de cette étude est de comparer la valeur pronostique de RaVL, l'index de Sokolow-Lyon, celui de Cornell et le produit de Cornell concernant la mortalité toute cause et cardiovasculaire dans une cohorte de patients hypertendus.

Matériels et méthodes :

Lors de notre analyse rétrospective, des ECG de bonne qualité étaient toujours disponibles chez 589 patients. Les ECG ont pu être analysés complètement par 2 cardiologues (SJ et PYC). Les données de ces patients (cohorte principale) seront utilisées pour l'analyse statistique principale : survie, seuil optimal... La reproductibilité inter et intra-observateur est bonne (tableau S1 de l'article original).

Un second groupe composé de 252 patients, sans ECG disponible au moment de notre analyse, mais pour lesquels des données électrocardiographiques avaient été colligés (RaVL, mais pas SV3), servira de cohorte ancillaire pour s'assurer de la validité de nos résultats dans la cohorte principale.

Les critères d'HVG électrique évalués dans ce travail étaient RaVL, l'index de Sokolow-Lyon, l'index de Cornell et son produit. Pour les deux derniers index cités, 3 corrections ont été proposés en fonction du genre : pas de correction, +6 mm chez les femmes et +8 mm chez les hommes [27, 64, 65]. Un examen du fond d'œil droit était systématiquement réalisé après dilatation pharmacologique de la pupille.

Le recueil des événements est basé sur le registre des décès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques après une période de suivi de 10 ans. Le critère de jugement était les décès toute cause (cardiovasculaire et non-cardiovasculaire incluant les morts subites) et les décès cardiovasculaires (cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque) selon la classification CépидDC (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès) [4].

Concernant la méthode statistique, les outils usuels ont été utilisés pour la comparaison des sous-groupes. Pour évaluer la valeur prédictive de RaVL, des tertiles (<0,4 mV, 0,4-0,7 mV et >0,7 mV) ont été utilisés pour réaliser des courbes de survie selon Kaplan-Meier (log-rank statistic). Les seuils optimaux de RaVL pour prédire la mortalité toute cause et cardiovasculaire ont été recherchés à l'aide de courbes ROC (test de Mann-Whitney et comparaison à 50%), du C-index de Harrell [87] et des cubics splines. La valeur pronostique de RaVL a été ensuite analysée par un modèle de régression de Cox ajusté pour les principaux facteurs de risque cardiovasculaire (âge, genre, PAS, diabète, cholestérol total, tabagisme, index de masse corporelle, traitement anti-hypertenseur, rétinopathie hypertensive et MDRD). Des analyses de sensibilité ont été réalisées après exclusion des patients présentant i) un bloc de branche droite ou un bloc de branche gauche, ii) un autre

index d'HVG électrique (tour à tour l'index de Sokolow-Lyon, l'index de Cornell puis le produit du Cornell), iii) un décès précoce au cours de leur première année de suivi. Pour estimer la valeur pronostique additionnelle de chaque index d'HVG électrique nous avons construit différents modèles de Cox ajustés pour les mêmes variables que précisées ci-dessus : pas d'index d'HVG, un index d'HVG seul, puis l'association de plusieurs index d'HVG. La valeur prédictive a été déterminée pour chaque modèle en utilisant le C-index de Harrell. Pour tester le gain d'information entre les différents modèles, le test du likelihood ratio a été utilisé. Le seuil de significativité statistique était atteint si $P < 0.05$. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS 20.0.0 (SPSS, Chicago, IL) et STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX).

Résultats

Description de la cohorte initiale

En moyenne, les 589 patients présentaient une hypertension artérielle de grade II (166/99 mmHg) et 13,6% d'entre eux étaient en prévention secondaire (tableau 3). Environ la moitié des patients avait un traitement anti-hypertenseur à l'inclusion. 9 patients présentaient un bloc de branche gauche complet et 10 un bloc de branche droite. La prévalence de l'HVG variait selon le critère utilisé de 10,5 à 15,1%. La comparaison des tertiles de RaVL montre qu'une augmentation de l'amplitude du vecteur est associée à un profil de risque plus sévère (tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques initiales de la cohorte principale selon les tertiles de RaVL.

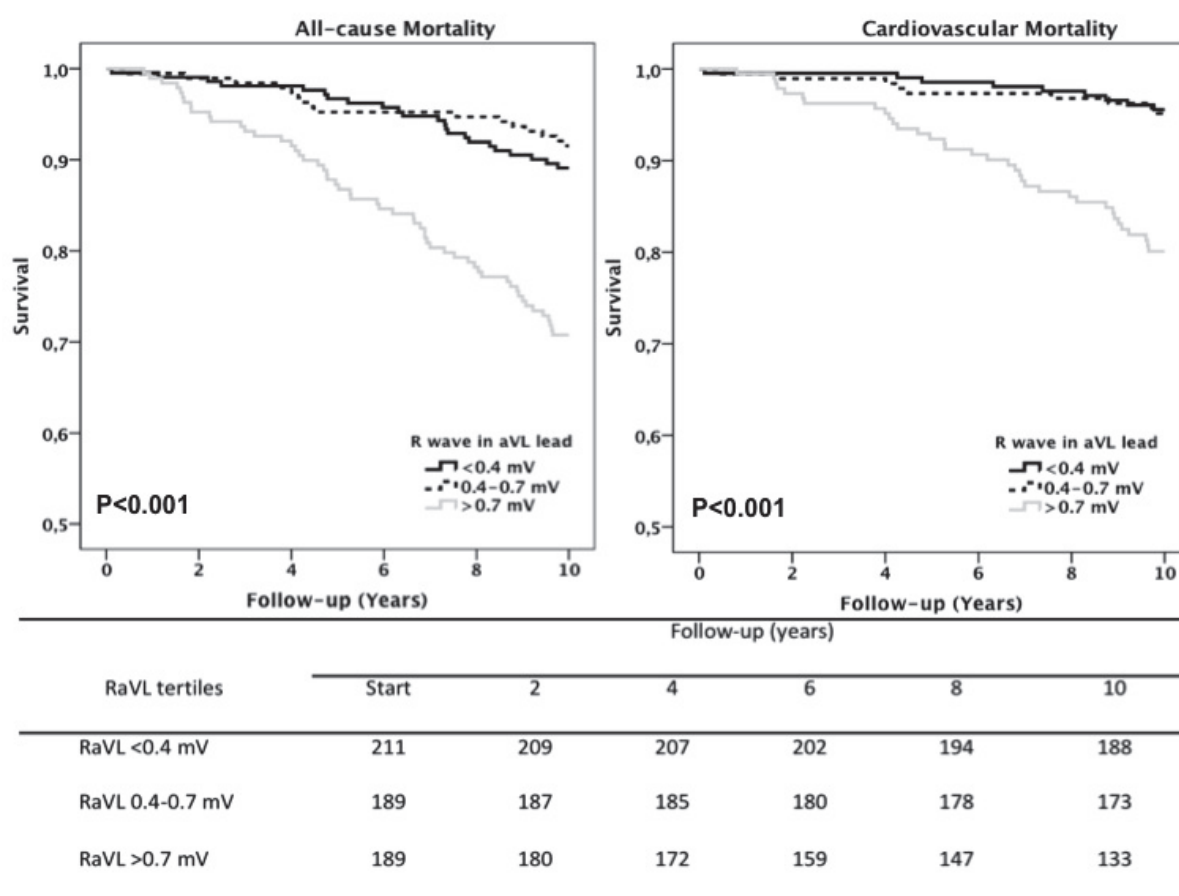
Caractéristiques	Tous	RaVL <0.4mV	RaVL 0.4-0.7mV	RaVL >0.7mV	P
<i>Nombre de patients</i>	589	211	189	189	
<i>Démographiques</i>					
Age (années)	45 ± 14	38 ± 14	46 ± 12	52 ± 12	<0.001
Femme/Homme (%)	39.6/60.4	40.8/59.2	43.4/56.6	34.4/65.6	0.183
Fumeur (Oui, %)	44.8	49.8	42.3	41.8	0.196
IMC (kg/m ²)	24.7 (22.1-27.5)	23.0 (20.6-25.4)	25.3 (22.7-27.5)	26.4 (23.9-28.7)	<0.001
Rétinopathie (%)	52.3	38.9	51.9	68.8	<0.001
<i>Cardiovasculaires</i>					
FC (bpm)	76 ± 14	78 ± 14	76 ± 14	74 ± 15	0.007
PAS (mm Hg)	166 (148-188)	157 (142-179)	166 (150-185)	180 (162-197)	<0.001
PAD (mm Hg)	99 ± 18	93 ± 20	99 ± 15	104 ± 18	<0.001
PP (mm Hg)	68 (58-83)	66 (56-80)	68 (56-82)	75 (60-88)	0.002
RaVL	5 (2-9)	2 (1-3)	5 (4-6)	10 (9-13)	<0.001
Sokolow-Lyon	23 ± 10	23 ± 9	22 ± 9	26 ± 10	<0.001
Cornell	19 ± 9	15 ± 8	18 ± 7	26 ± 9	<0.001
Produit du Cornell	1600 ± 936	1215 ± 678	1459 ± 632	2172 ± 1153	<0.001
<i>Antécédents</i>					
Diabète (%)	9.5	7.1	10.6	11.1	0.328
IC (%)	5.3	2.8	2.1	11.1	<0.001
Coronaropathie (%)	2.2	0.0	2.6	4.2	0.014
AOMI (%)	1.4	0.5	2.1	1.6	0.347
AVC (%)	6.1	2.8	4.2	11.6	0.001
Antihypertenseurs (%)	46.5	32.7	45.5	63.0	<0.001
<i>Biologiques</i>					
MDRD (mL/min)	85 (71-99)	93 (78-109)	84 (70-98)	79 (64-92)	<0.001
Cholestérol total (g/L)	2.21 (2.00-2.51)	2.11 (1.91-2.41)	2.31 (2.01-2.58)	2.21 (2.01-2.51)	0.001

En l'absence d'indications spécifiques, les données sont exprimées en moyenne ± déviations standard ou médiane (distance interquartile). RaVL, amplitude de l'onde R en aVL, IMC : index de masse corporelle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PP : pression pulsée, IC : insuffisance cardiaque, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, MDRD : Modification Diet in Renal Disease formula.

Analyse de survie dans la cohorte principale

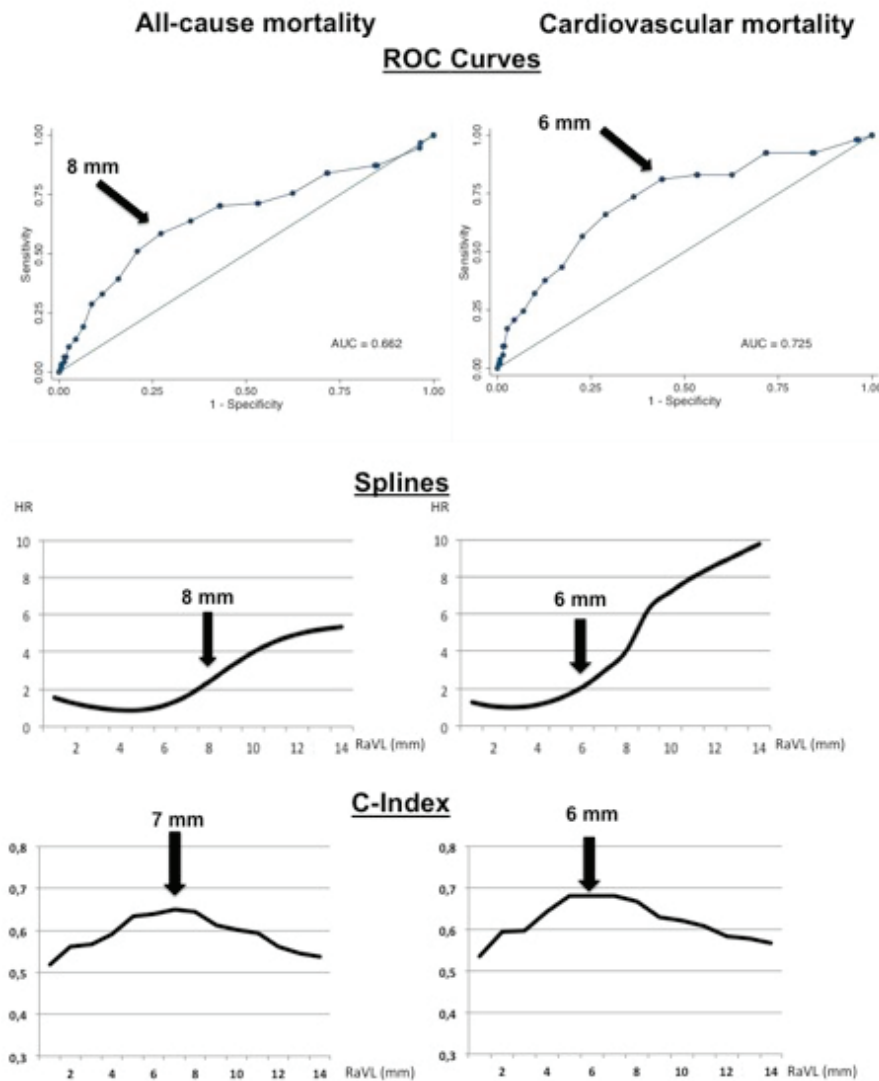
Après 10 ans de suivi, nous avons observé 95 décès dont 53 de causes cardiovasculaires. Les courbes de Kaplan-Meier montre que la probabilité de survie toute cause et cardiovasculaire est superposable pour les deux premiers tertiles, tandis qu'il est plus péjoratif pour le troisième ($p < 0,001$ pour les deux courbes, Figure 6).

Figure 6. Courbes de survies selon Kaplan-Meier en fonction de tertiles de RaVL.



Plusieurs méthodes d'analyses statistiques ont été utilisées pour déterminer les seuils pronostiques de RaVL. Comme le montre la figure 7, les seuils étaient superposables selon les méthodes d'analyse : 0,6 mV pour la mortalité cardiovasculaire et 0,8 mV pour la mortalité toute cause.

Figure 7. Seuils optimaux de RaVL selon différentes méthodes statistiques.



A partir du modèle de régression de Cox ajusté, une augmentation de 0,1 mV de RaVL augmente le risque de décès toute cause (hazard ratio 1,07, intervalle de confiance à 95% 1,02-1,12, p=0,010) et cardiovasculaire (hazard ratio 1,13, intervalle de confiance à 95% 1,06-1,20, p<0,001). En utilisant les seuils optimaux, si l'onde RaVL est >0,6 mV le risque de mortalité cardiovasculaire est multiplié par 3 et si l'onde RaVL est >0,8 mV le risque de mortalité toute cause est multiplié par 2 (tableau 4).

Tableau 4. Analyse de Cox ajustée après 10 ans de suivi dans la cohorte principale

Patients et valeurs RaVL	Mortalité toute cause		Mortalité cardiovasculaire	
	HR [IC 95%]	P value	HR [IC 95%]	P value
<i>Tous les patients (N=589)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.07 [1.02-1.12]	0.010	1.13 [1.06-1.20]	<0.001
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.77 [1.09-2.85]	0.020	2.89 [1.47-5.68]	0.002
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.98 [1.23-3.17]	0.005	2.72 [1.44-5.16]	0.002
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	2.04 [1.30-3.22]	0.002	2.43 [1.33-4.44]	0.004
<i>Patients avec Sokolow-Lyon <3.5 mV (N=521)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.07 [1.01-1.14]	0.016	1.11 [1.03-1.20]	0.006
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.85 [1.08-3.19]	0.025	3.01 [1.39-6.54]	<0.001
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	2.12 [1.24-3.62]	0.006	2.75 [1.34-5.64]	0.006
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	2.13 [1.28-3.53]	0.004	2.28 [1.16-4.47]	0.017
<i>Patients avec Cornell <2.8 mV (N=494)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.05 [0.97-1.11]	0.278	1.08 [0.99-1.19]	0.100
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.61 [0.94-2.76]	0.086	2.29 [1.06-4.99]	0.036
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.72 [0.99-3.00]	0.053	1.94 [0.90-4.19]	0.090
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.66 [0.96-2.86]	0.069	1.58 [0.73-3.41]	0.244
<i>Patients avec produit du Cornell <2440 mV*ms (N=512)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.03 [0.97-1.10]	0.322	1.10 [1.01-1.20]	0.024
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.60 [0.94-2.73]	0.083	2.53 [1.18-5.41]	0.017
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.76 [1.02-3.01]	0.041	2.23 [1.06-4.67]	0.034
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.66 [0.98-2.82]	0.061	1.85 [0.90-3.80]	0.095

Hazard Ratio pour RaVL concernant la mortalité toute cause et cardiovasculaire en utilisant un modèle de Cox ajusté pour l'âge (variable continue) le genre, la pression artérielle systolique (variable continue) le diabète, le cholestérol total (variable continue), le tabagisme, le traitement anti-hypertenseur, la fonction rénale (MDRD), la rétinopathie hypertensive, l'index de masse corporelle et l'antécédent de maladie cardiovasculaire. HR: Hazard Ratio, IC: intervalle de confiance.

Les résultats étaient également superposables concernant les analyses de sensibilité citées ci-dessus : exclusion des patients présentant i) un bloc de branche droite ou un bloc de branche gauche, ii) un autre index d'HVG électrique (tour à tour l'index de Sokolow-Lyon, l'index de Cornell puis le produit du Cornell), iii) un décès précoce au cours de leur première année de suivi.

Les données montrant la valeur additionnelle des différents index d'HVG électriques par rapport au modèle de Cox ajusté sont présentées dans le tableau 5. Le C-index augmente pour l'ensemble des index d'HVG électrique mais particulièrement pour RaVL concernant la mortalité cardiovasculaire et pour un degré moindre concernant la mortalité toute cause. Le likelihood ratio test était également statistiquement significatif pour la plupart des index d'HVG électrique.

Tableau 5. Valeur prédictive et gain d'information des différents index d'HVG électriques

Critères d'HVG électrique	Mortalité Toute Cause				Mortalité Cardiovasculaire			
	C-Index	Valeur additive*	p†	Chi-2	C-Index	Valeur additive*	p†	Chi-2
RaVL, Sokolow, P. Cornell (+8 mm)	0.782	0.007	0.002	110.1	0.835	0.015	<0.001	92.6
RaVL, Sokolow, Cornell (+8 mm)	0.782	0.007	0.002	110.4	0.833	0.013	<0.001	91.5
RaVL, SV3, Sokolow	0.781	0.006	0.002	110.2	0.835	0.015	<0.001	92.1
Sokolow, Cornell (+8 mm)	0.782	0.007	0.004	108.9	0.825	0.005	0.025	83.8
Sokolow, P. Cornell (+8 mm)	0.782	0.007	0.005	108.7	0.825	0.005	0.027	83.7
Sokolow, RaVL	0.781	0.006	0.002	110.1	0.832	0.012	<0.001	90.3
Cornell (+8 mm), RaVL	0.776	0.001	0.025	105.8	0.832	0.012	<0.001	91.3
RaVL, SV3	0.776	0.001	0.026	105.7	0.833	0.013	<0.001	91.7
P. Cornell (+8 mm), RaVL	0.777	0.002	0.020	106.2	0.834	0.013	<0.001	92.2
RaVL	0.776	0.001	0.028	105.6	0.831	0.011	<0.001	90.4
SV3	0.775	0.000	0.584	101.1	0.820	0.000	0.192	80.5
P. Cornell (+8mm)	0.776	0.001	0.147	102.9	0.826	0.006	0.027	83.7
Cornell (+8mm)	0.776	0.001	0.180	102.6	0.825	0.005	0.024	83.9
Sokolow	0.781	0.006	0.006	108.3	0.821	0.001	0.317	79.8
Aucun	0.775	-	-	100.8	0.820	-	-	78.8

* Valeur pronostique additive : augmentation de la valeur du C-index quand les index d'HVG électrique sont utilisés

† P du likelihood ratio test pour comparer les modèles par rapport à celui ne prenant en compte aucun des index d'HVG.

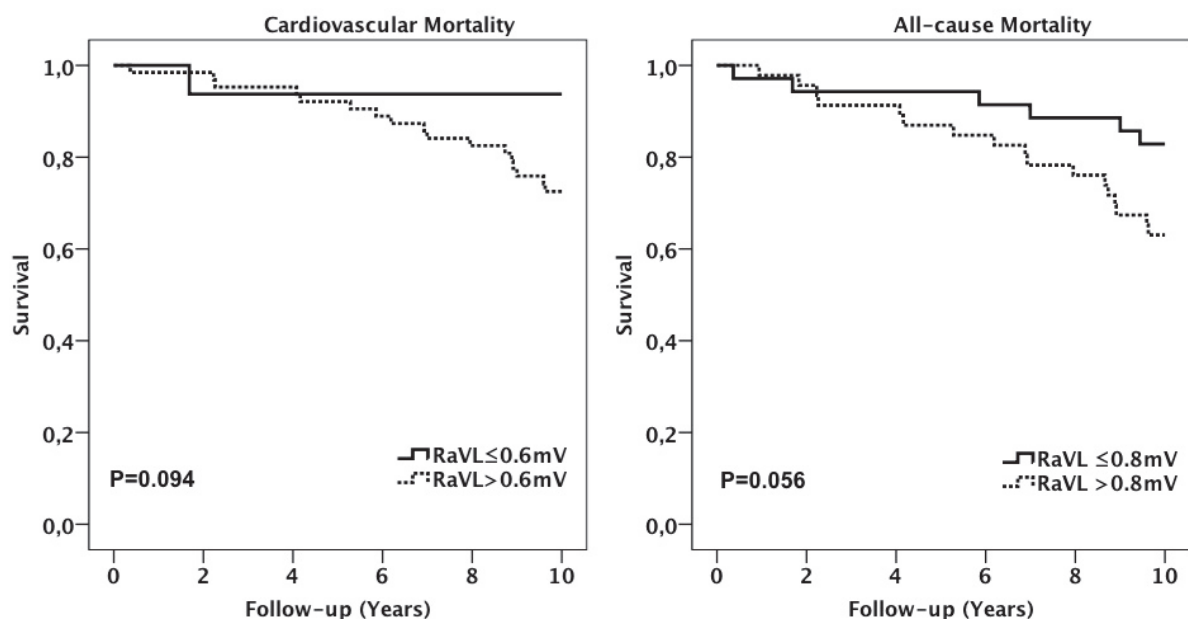
Cornell +8mm: Cornell corrigé avec +8 mm pour les femmes ; P. Cornell : Produit du Cornell ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.

Modèle de Cox ajusté pour l'âge (variable continue) le genre, la pression artérielle systolique (variable continue) le diabète, le cholestérol total (variable continue), le tabagisme, le traitement antihypertenseur, la fonction rénale (MDRD), la rétinopathie hypertensive, l'index de masse corporelle et l'antécédent de maladie cardiovasculaire.

Validation des résultats dans la cohorte ancillaire

La cohorte ancillaire était composée de 252 hommes présentant un âge similaire à la cohorte principale mais un profil de risque plus sévère. Après 10 ans de suivi, nous avons observé 83 décès dont 44 de causes cardiovasculaires. Les seuils à 0,6 mV pour la mortalité cardiovasculaire et à 0,8 mV pour la mortalité toute cause restent très discriminant comme le montrent les courbes de Kaplan-Meier de la figure 8. De plus les seuils optimaux dans cette cohorte ancillaire étaient identiques à la cohorte principale en utilisant les mêmes méthodes statistiques.

Figure 8. Courbes de Kaplan-Meier dans la cohorte ancillaire.



	Follow-up (years)					
	Start	2	4	6	8	10
RaVL <0.6 mV	16	15	15	15	15	15
RaVL >0.6 mV	65	62	60	56	50	41
RaVL <0.8mV	35	33	33	32	30	28
RaVL >0.8 mV	46	44	42	39	35	28

Discussion

Cette étude a été menée dans deux cohortes indépendantes de patients hypertendus sur un suivi long et avec des profils de risque différents. Elle démontre pour la première fois, la forte valeur pronostique de RaVL pour prédire la mortalité toute cause et cardiovasculaire. De plus cette valeur prédictive reste présente après avoir exclu de l'analyse les patients présentant une positivité des autres index d'HVG électrique.

Habituellement, RaVL augmente quand le cœur devient horizontal, une position anatomique fréquente chez les patients âgés ou obèses, ou en présence d'HVG [27]. Dans notre étude, l'augmentation d'amplitude de RaVL était associée avec l'âge, le niveau de pression artérielle, l'index de masse corporelle, les atteintes d'organes cibles (rétinopathie hypertensive, fonction rénale), les autres index d'HVG électrique et les antécédents cardiovasculaires. Toutes ces constatations confirment le lien entre RaVL et un profil de risque cardiovasculaire élevé. L'hypothèse la plus plausible, expliquant le lien de cet index avec la mortalité, est sa bonne corrélation avec l'index MVG échocardiographique et en IRM cardiaque [58, 61].

Ce travail démontre également par l'approche des C-index que RaVL a généralement une meilleure valeur pronostique que les autres index d'HVG électrique. De plus RaVL garde une valeur pronostique quand les autres index d'HVG électrique sont en-dessous du seuil décrit comme pathologique. La valeur pronostique de l'index de Cornell a été démontrée il y a une trentaine d'années par analyse de MVG échocardiographique [29], mais il présente certaines limites. La principale concerne le genre, les femmes ont tendance à avoir des amplitudes de QRS plus faible que chez les hommes et une forte variabilité de SV3 lié au positionnement de l'électrode [58]. Cette variabilité n'est pas retrouvée pour RaVL, dont le positionnement des électrodes est plus reproductible. Une autre limite concerne les patients obèses, plusieurs études ont démontré que l'obésité était associée avec une augmentation de la MVG tandis que les voltages des QRS dans les dérivations précordiales avaient tendance à diminuer [69-73]. L'explication la plus probable est l'augmentation de la distance entre les électrodes précordiales et le cœur en raison de l'interposition du tissu adipeux, induisant notamment une diminution de la performance diagnostique des index d'HVG basé sur les dérivations précordiales comme l'index de Sokolow-Lyon et celui de Cornell [69, 71-

73].

Les recommandations Européennes actuelles au sujet de l'HTA propose un seuil de détection de l'HVG pour RaVL à 1,1 mV [1]. Ce seuil basé sur l'étude historique radiographique de Sokolow offre une spécificité de 100% mais une sensibilité faible d'environ 40% [27, 57]. Nous rapportons dans ce travail un seuil pronostique plus bas à 0,6 mV pour prédire la mortalité cardiovasculaire qui varie très peu selon le genre et l'index de masse corporelle. Ces données sont en accord avec trois études basées sur l'échocardiographie transthoracique qui démontrent la valeur diagnostique et pronostique de RaVL pour un seuil de 0,55 à 0,6 mV [58-60]. Comme nous l'avons précédemment expliqué dans notre cohorte utilisant l'IRM cardiaque, un seuil <0,5 mV permet d'exclure dans 90% des cas les patients sans HVG [57].

Les dernières recommandations sur l'interprétation de l'ECG de l'ACC/AHA proposent 35 critères d'HVG électriques basés sur les dérivations précordiales ou périphériques ou l'association des deux [25]. Elles proposent également des index spécifiques en cas de troubles de conduction associés. La multiplication de ces index, même s'ils permettent d'augmenter la performance de l'ECG, tend également à en réduire la portée en pratique quotidienne pour les médecins généralistes mais également les spécialistes de l'hypertension artérielle.

Limites

L'extrapolation de nos résultats à différentes ethnies n'est pas possible puisque notre cohorte comportait plus de 95% de caucasiens. En particulier, les africains ont tendance à avoir des amplitudes de QRS plus importantes que les caucasiens pour des MVG équivalentes [85]. De plus, nous ne pouvons pas transposer ces résultats aux patients jeunes (<35 ans) pour lesquels notre cohorte ne comporte pas suffisamment d'effectifs. Il en est de même pour la présence des troubles de conduction (bloc de branche gauche et droite) qui étaient faiblement représentés dans notre population.

Perspectives

Nos résultats suggèrent que RaVL est un index ECG simple, qui offre une meilleure valeur prédictive pour la mortalité toute cause et cardiovasculaire que des index d'HVG électrique plus complexes. Sur les données d'études précédentes et de nos résultats, un seuil de 0,6 mV permet de considérer des patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire et peut-être utilisé comme outil de stratification en première ligne.

6) Valeur additive de l'ECG et du NT-proBNP en comparaison de l'échocardiographie

Courand PY, Gaudebout N, Mouly-Bertin C, Thomson V, Fauvel JP, Bricca G, Lantelme P. Biological, electrical and echocardiographic indices versus cardiac magnetic resonance imaging in diagnosing left ventricular hypertrophy. Hypertens Res 2014; 37:444–51 [61].

Rationnel de l'étude :

L'HVG a été à de nombreuses reprises démontrée comme un puissant marqueur pronostique chez les patients hypertendus [81-83]. Parmi les différents outils diagnostiques à notre disposition, l'ECG est accessible et simple d'utilisation. Les index d'HVG électriques présentent une excellente spécificité de l'ordre de 90% mais une sensibilité faible d'environ 30% [85]. L'échocardiographie transthoracique augmente les seuils de sensibilité et de spécificité de détection de l'HVG qui deviennent tous les deux proche de 90% [79]. L'échocardiographie transthoracique présente également ses propres limites notamment une surestimation de la MVG mesurée, une reproductibilité inter-observateur moyenne, un coût plus élevé et une impossibilité de mesure de la MVG pour des raisons techniques dans environ 10% des cas [22, 66, 80]. L'IRM cardiaque est actuellement considérée comme le « gold standard » en terme d'évaluation de la MVG. Il permet d'obtenir une excellente résolution et une bonne reproductibilité [88-90]. Cependant, l'IRM cardiaque présente actuellement une accessibilité difficile notamment pour une évaluation de la MVG et également un coût ne permettant pas son utilisation en routine clinique. L'utilisation du NT-proBNP peut se présenter comme une alternative pour détecter l'HVG chez le patient hypertendu sans insuffisance cardiaque. En effet, son taux plasmatique est corrélé à l'index MVG évalué en échocardiographie transthoracique [52,53]. De plus, le NT-proBNP a été comparé à l'IRM dans une population de 27 patients qui démontre une corrélation statistiquement significative avec l'index MVG [91].

Les valeurs respectives du NT-proBNP, de l'ECG et de l'échocardiographie transthoracique étant actuellement inconnues, l'objectif de ce travail est de comparer la valeur diagnostique de chacune de ces trois méthodes en ayant pour référence l'IRM cardiaque. Nous testerons également la valeur combinée des trois méthodes.

Matériels et méthodes :

De juin 2007 à septembre 2008, l'étude inclus 42 patients adressés dans le service de cardiologie de l'hôpital de la Croix-Rousse pour évaluation et traitement de leur HTA. Les critères d'exclusion étaient les suivants : un antécédent ou des symptômes actuels d'insuffisance cardiaque, une FEVG <50% en échocardiographie transthoracique, une insuffisance mitrale ou aortique de grade 3-4, une fibrillation atriale, une fibrose pulmonaire, une cirrhose, la présence d'un stimulateur ou défibrillateur cardiaque, la présence d'implant métallique, une claustrophobie, une grossesse en cours et un âge inférieure à 18 ans.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local et le Comité de Protection des Personnes de Lyon Sud-Est IV. Tous les patients participants à l'étude ont donné leur consentement éclairé.

Avant la réalisation de leur bilan d'HTA, tous les patients ont arrêté les médicaments interférant avec l'hormonologie du système rénine-angiotensine-aldostérone (6 semaines pour la spironolactone et 2 semaines pour les diurétiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) et sont placés sous alpha-bloquant, anti-hypertenseur central ou inhibiteurs calciques comme proposé dans les recommandations actuelles [1]. Durant une hospitalisation de deux jours, les patients remplissent un autoquestionnaire et ont un examen clinique. Des prélèvements sanguins sont réalisés (notamment le dosage plasmatique du NT-proBNP) ainsi qu'une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures, un ECG 12 dérivations et une IRM cardiaque. La surface corporelle est calculée selon la méthode de Dubois et Dubois : $0.20247 \times (\text{taille})^{0,725} \times (\text{poids})^{0,425}$

Les critères d'HVG électrique évalués dans ce travail étaient : RaVL (>0,6 mV), l'index de Sokolow-Lyon (>3,5 mV), l'index de Cornell (>2,8 mV avec un facteur correctif de 8 mm pour le genre) et son produit (>2440 mm.ms) [27, 58, 60, 64, 65]. Le dosage plasmatique de NT-proBNP est réalisé après une nuit en position couchée en utilisant un kit ELISA (Roche Diagnostics, Meylan, France ; valeurs de 5 à 35000 pg/mL. En considérant les données antérieures publiées sur le NT-proBNP en fonction du genre et de l'âge, toutes les valeurs

situées en dessous du 97,5^{ème} percentile sont considérées dans des valeurs normales [92-94].

Les images d'échocardiographie transthoracique ont été acquises en bidimensionnelles, en mode TM et doppler avec un appareil d'échocardiographie Vivid 5 (GE, Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). L'épaisseur du septum interventriculaire (SIV), de la paroi postérieure (PP) et du ventricule gauche en diastole (VGD) ont été mesurés selon la convention de Penn [95]. Chaque variable est recueillie sur trois battements cardiaques consécutifs sans que l'opérateur ne soit informé des autres paramètres du patient. Les dimensions sont obtenues à partir des images en mode TM et la MVG est calculée selon la méthode de Devereux : $MVG = 1,04 [(SIV + VGD + PP)^3 - (VGD)^3] - 13,6$. L'index MVG a été défini selon deux méthodes : 1) indexation à la surface corporelle ($IMVG^{BSA}$) avec un seuil de positivité si $>125 \text{ g/m}^2$ chez les hommes et $>110 \text{ g/m}^2$ chez les femmes [F], 2) indexation sur la taille exposant 2,7 ($IMVG^{2,7}$) avec seuil unique quelque soit le genre $>51 \text{ g/m}^{2,7}$ [96]. La présence d'une dysfonction diastolique était retenue pour les patients ayant un rapport E/e' > 15 (moyenne de 3 mesures à l'anneau latéral et à l'anneau septal) comme préciser dans les recommandations [97].

Pour les mesures de la MVG IRM, il s'agissait d'un IRM de 1.5 tesla (Magnetom, Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany). Les séquences IRM étaient synchronisées à l'ECG en coupe long axe (2 et 4 cavités) et en coupe petit axe. Sur les différentes coupes en petit axe, les contours de l'endocarde et de l'épicarde étaient tracés manuellement en fin de diastole. La MVG étaient mesurée selon la méthode de Simpson : après sommation des disques, la MVG était calculée par soustraction du volume endocardique au volume épocardique puis en multipliant ce résultat par un facteur correctif de 1.05 g/cm^3 . Deux seuils d'HVG ont été retenus et indexés à la surface corporelle ($IMVG^{IRM}$) : 83 g/m^2 chez les hommes et 67 g/m^2 chez les femmes [47], 96 g/m^2 chez les hommes et 81 g/m^2 chez les femmes [48].

Concernant la méthode statistique, les outils usuels ont été utilisés pour la comparaison des sous-groupes. Les corrélations entre les différentes variables ont été réalisées par une analyse de régression linéaire (coefficient de corrélation de Pearson « r ») si besoin après transformation logarithmique si leur distribution n'était pas Gaussienne. Pour estimer la performance des différents index d'HVG et du NT-proBNP, les courbes ROC ont été

construites. L'aire sous la courbe a été évaluée selon la méthode de Mann-Whitney et comparée à 50%. Les différentes aires sous la courbe ont été comparées selon la méthode de DeLong. Les valeurs prédictives négatives et positives ont été testées selon 1) la valeur optimale obtenue dans notre étude, 2) les valeurs situées au-dessus du 97,5^{ème} percentile sont considérées dans des valeurs normales [92-94] et 3) le seuil de 35 pg/mL proposé par Morillas et coll. [91]. Le seuil de significativité statistique était atteint si $P < 0.05$. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS 20.0.0 (SPSS, Chicago, IL) et STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX).

Résultats

Description de la cohorte initiale

L'étude regroupe 42 patients dont l'étiologie était pour 28 une HTA essentielle, pour 10 un hyperaldostéronisme primaire (6 adénomes de Conn et 4 hyperplasies des surrénales) et 4 hyperaldostéronisme secondaire (2 dysplasies fibromusculaires et 2 sténoses athéromateuses). Les données sont résumées dans le tableau 6. En utilisant le seuil d'IMVG^{IRM} le plus bas, 16 patients présentaient une HVG. Ils présentaient en comparaison des patients sans HVG un taux plasmatique de NT-proBNP, une pression artérielle sur la MAPA, des index d'HVG électrique, un IMVG^{BSA} et un IMVG^{2,7} plus élevés.

Chez 37 patients (88%), une mesure fiable échocardiographique de la MVG^{BSA} a été obtenue et était comme attendu plus élevée en comparaison de la MVG^{IRM} (206 vs. 120 g, $p < 0,001$)

Corrélations entre l'index MVG IRM et les autres paramètres

Elles sont résumées dans le tableau 7 et la figure 9. Les meilleures corrélations sont obtenues entre l'IRM et l'échocardiographie transthoracique. La corrélation du NT-proBNP est du même ordre que les index d'ECG électrique. La relation est moins bonne pour le NT-proBNP chez les femmes. Cette corrélation entre le NT-proBNP et la MVG^{IRM} persiste après exclusion des patients présentant une FEVG <60% ou une dysfonction diastolique. Le NT-proBNP restait corrélé à la MVG^{IRM} après ajustement les variables confondantes ($r=0,324$, $p=0,042$).

Tableau 6. Caractéristiques initiales de la cohorte

Caractéristiques	Tous N = 42	HVG IRM N = 16	Pas d'HVG IRM N = 26	p
Démographiques				
Age (années)	48.1 ± 12.3	49.8 ± 11.1	47.0 ± 13.1	0.479
Ratio femme/homme (%)	42.9/57.1	25.0/75.0	53.9/46.1	0.067
Surface corporelle (m ²)	1.85 ± 0.20	1.91 ± 0.21	1.81 ± 0.19	0.107
Taille (m)	1.68 ± 0.10	1.70 ± 0.09	1.68 ± 0.10	0.487
IMC (kg/m ²)	25.2 [23.0-29.6]	27.6 [24.4-31.5]	24.7 [21.9-29.3]	0.133
PA Ambulatoire des 24 heures				
PAS (mm Hg)	144 [126-163]	176 [147-201]	131 [125-144]	<0.001
PAD (mm Hg)	89 [79-96]	103 [92-122]	81 [77-89]	<0.001
FC (bpm)	71.7 ± 10.3	72.3 ± 9.8	71.3 ± 10.8	0.778
Facteurs de risque cardiovasculaires				
Tabagisme actif (%)	15.6	12.5	19.2	0.570
Diabète (%)	7.1	11.5	0.0	0.159
Biologiques				
NT-proBNP (pg/mL)	79 [31-166]	155 [48-373]	61 [27-117]	0.005
MDRD (mL/min)	95.6 ± 27.9	89.9 ± 18.8	99.7 ± 32.0	0.273
LDL-cholesterol (g/L)	1.24 ± 0.33	1.30 ± 0.31	1.20 ± 0.33	0.353
HbA1c (%)	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.4	5.3 ± 0.4	0.666
ECG				
Sokolow-Lyon (mV)	2.4 [1.7-3.2]	2.6 [1.8-4.8]	2.3 [1.5-2.9]	0.105
Onde R en aVL (mV)	0.5 [0.2-0.9]	1.0 [0.6-1.5]	0.3 [0.2-0.6]	<0.001
Index de Cornell (mV)	1.8 [1.4-2.4]	2.8 [2.0-3.1]	1.6 [1.4-2.0]	<0.001
Produit du Cornell (mm.ms)	1627 [1185-2543]	2680 [1798-2872]	1393 [992-1706]	<0.001
Imagerie Cardiaque				
ETT MVG (g)	206 [145-350]	364 [276-393]	153 [131-206]	<0.001
ETT FEVG (%)	61.6 ± 11.0	59.3 ± 12.1	63.0 ± 10.3	0.322
IRM MVG (g)	120 [100-167]	217 [158-286]	101 [87-122]	<0.001
IRM FEVG (%)	64.7 ± 9.1	62.0 ± 8.4	66.3 ± 9.3	0.137
Traitement antihypertenseur (N)	1.4 ± 0.9	1.8 ± 1.1	1.2 ± 0.7	0.065

En l'absence d'indications spécifiques, les données sont exprimées en moyenne ± déviations standard ou médiane (distance interquartile). L'HVG est définie si > 83 g/m² pour les hommes et > 67 g/m² pour les femmes. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, IMC : index de masse corporelle, PA : pression artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, FC :

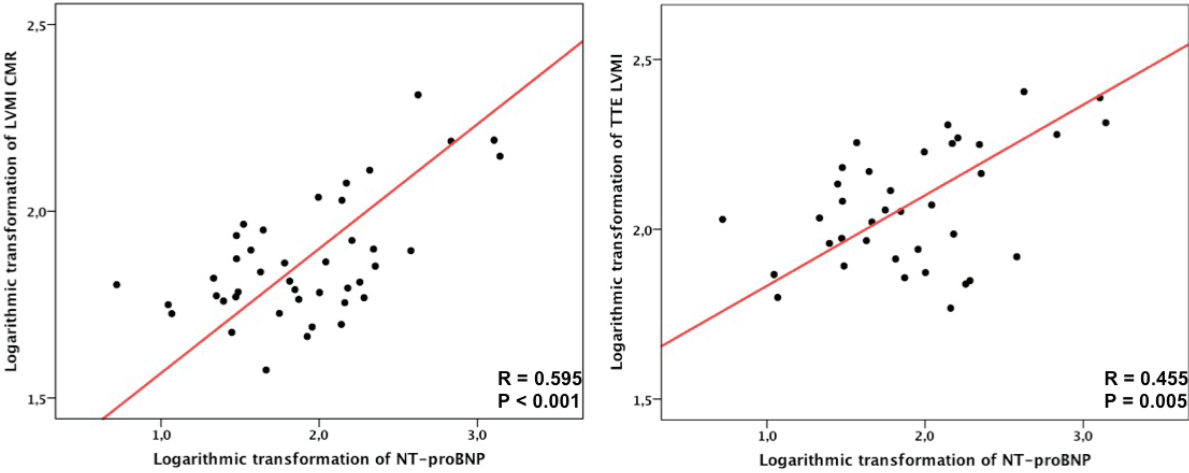
fréquence cardiaque, MDRD : Modification Diet in Renal Disease formula, ETT : échocardiographie transthoracique, MVG : masse ventriculaire gauche, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Tableau 7. Corrélations entre l'index MVG IRM et les autres paramètres

Variables	Tous N = 42		Homme N = 24		Femme N = 18		IMC < 25 N = 19		IMC > 25 N = 23	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
NT-proBNP	0.595	<0.001	0.802	<0.001	0.115	0.648	0.660	0.002	0.574	0.004
Sokolow-Lyon	0.462	0.002	0.515	0.010	-0.018	0.942	0.363	0.126	0.539	0.008
Cornell	0.539	<0.001	0.758	<0.001	0.124	0.624	0.567	0.011	0.533	0.009
Produit du Cornell	0.606	<0.001	0.730	<0.001	0.344	0.162	0.660	0.002	0.585	0.003
RaVL	0.571	<0.001	0.643	<0.001	0.306	0.217	0.610	0.006	0.554	0.006
ETT IMVG	0.780	<0.001	0.904	<0.001	0.371	0.157	0.869	<0.001	0.763	<0.001
ETT IMVG ^{2,7}	0.692	<0.001	0.891	<0.001	0.259	0.332	0.851	<0.001	0.672	<0.001

Une transformation logarithmique a été appliquée à toutes les variables. Les corrélations entre les variables ont été évaluées par régression linéaire de Pearson. R : coefficient de corrélation selon Pearson ; MVG : masse ventriculaire gauche ; IMC : index de masse corporelle ; ETT : échocardiographie transthoracique ; IMVG : index masse ventriculaire gauche ; IMVG^{2,7} : masse ventriculaire gauche indexée à la taille exposant 2,7

Figure 9. Corrélations entre le NT-proBNP, la MVG en IRM et en échocardiographie



CMR : IRM cardiaque, TTE : échocardiographie transthoracique, LVMi : index masse ventriculaire gauche

Courbes ROC

Les données des courbes ROC sont résumées dans le tableau 8. Un seuil de NT-proBNP <30 pg/mL présente une sensibilité de 100% pour éliminer une HVG et un seuil de NT-proBNP >380 pg/mL une spécificité de 100% pour détecter une HVG. Le seuil optimal de NT-proBNP est de 200 pg/mL avec le seuil de $IMVG^{IRM}$ le plus bas, pour le plus élevé le seuil optimal de NT-proBNP est 421 pg/mL. Les aires sous la courbe du NT-proBNP n'étaient pas différentes sur le plan statistique en comparaison des index d'HVG électriques.

Tableau 8. Caractéristiques des courbes ROC

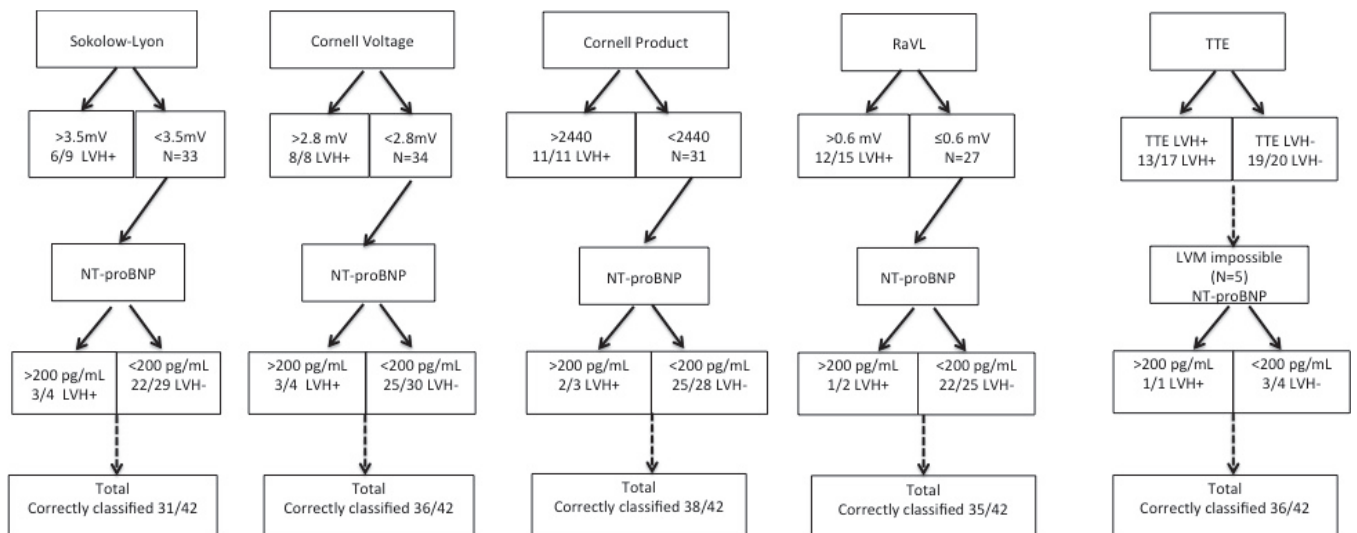
Index	AUC [IC 95%]	p	Optimal value	Spécificité	Sensibilité
<i>Seuil d'HVG bas*</i>					
NT-proBNP	0.760 [0.609-0.911]	0.005	200 pg/mL	0.962	0.562
Sokolow-Lyon	0.650 [0.467-0.834]	0.105	3.9 mV	1	0.625
RaVL	0.864 [0.750-0.979]	<0.001	0.65 mV	0.885	0.750
Cornell	0.874 [0.753-0.995]	<0.001	2.2 mV	0.962	0.688
P. du Cornell	0.875 [0.748-1.000]	<0.001	2099 mm.ms	1	0.750
IMVG ETT	0.941 [0.860-1.000]	<0.001	126 g/m ²	0.913	0.929
IMVG ^{2.7} ETT	0.923 [0.848-1.000]	<0.001	60.4 g/m ^{2.7}	0.870	0.929
<i>Seuil d'HVG élevé †</i>					
NT-proBNP	0.849 [0.714-0.983]	<0.001	421 pg/mL	1	0.444
Sokolow-Lyon	0.855 [0.692-1.000]	<0.001	4.0 mV	1	0.667
RaVL	0.897 [0.792-1.000]	<0.001	1.0 mV	0.909	0.778
Cornell	0.919 [0.800-1.000]	<0.001	2.7 mV	0.970	0.889
P. du Cornell	0.960 [0.878-1.000]	<0.001	2700 mm.ms	1	0.889
IMVG ETT	0.948 [0.877-1.000]	<0.001	190 g/m ²	1	0.625
IMVG ^{2.7} ETT	0.931 [0.846-1.000]	<0.001	76.1 g/m ^{2.7}	0.931	0.750

* 83 g/m² chez l'homme et 67 g/m² chez la femme; † 96 g/m² chez l'homme et 81 g/m² chez la femme; AUC: aire sous la courbe; IC: intervalle de confiance ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; P. Cornell : produit du Cornell; ETT, échocardiographie transthoracique; IMVG : index masse ventriculaire gauche ; IMVG^{2.7} : masse ventriculaire gauche indexée à la taille exposant 2,7; RaVL, amplitude de l'onde R en aVL.

Valeurs prédictives des différentes méthodes diagnostiques

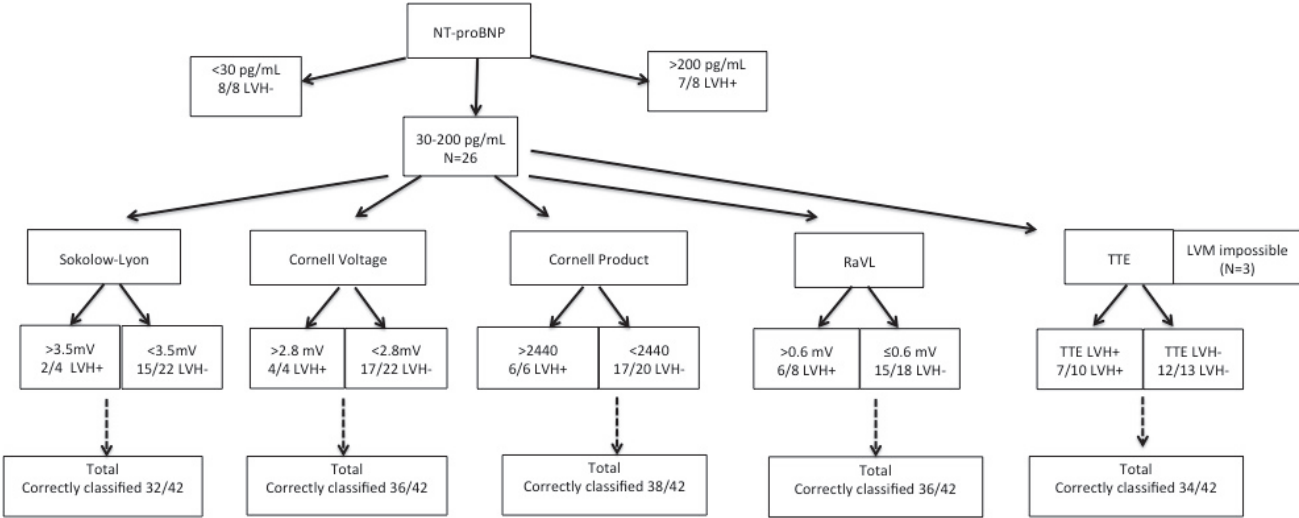
Nous proposons dans les figures 9 et 10, 2 stratégies pour diagnostiquer une HVG à partir du seuil de MVG^{IRM} le plus bas. La figure 10, est une stratégie basée sur l'imagerie débutant par l'ECG ou l'échocardiographie transthoracique puis le biomarqueur. La figure 11, est une stratégie basée sur la biologie avec les 2 étapes inversées. Dans les 2 cas, l'association de l'ECG et du NT-proBNP permet de classer un nombre plus important de patients que lors de l'utilisation de l'échocardiographie (83-95% vs. 67-86%, respectivement).

Figure 10. Stratégie imagerie



ECG, électrocardiogramme; LVH, hypertrophy ventriculaire gauche; LVM, masse ventriculaire gauche; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RaVL, onde R en aVL; TTE, échocardiographie transthoracique.

Figure 11. Stratégie biologique



ECG, électrocardiogramme; LVH, hypertrophy ventriculaire gauche; LVM, masse ventriculaire gauche; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RaVL, onde R en aVL; TTE, échocardiographie transthoracique.

Discussion

Cette étude confirme la performance satisfaisante du NT-proBNP pour diagnostiquer l'HVG en comparaison de l'IRM cardiaque. Nous démontrons également que l'association NT-proBNP avec l'ECG apporte une performance diagnostique superposable à l'échocardiographie transthoracique chez des patients hypertendus sans insuffisance cardiaque.

Ce travail retrouve une association entre le NT-proBNP et la MVG^{IRM}. Certains travaux précédents ont retrouvé cette corrélation avec entre le BNP [98-101] ou le NT-proBNP [52] avec l'index MVG en échocardiographie, alors que d'autres données étaient contradictoires [102,103]. Ces divergences peuvent être liées à l'influence du système rénine-angiotensine sur les taux plasmatiques de NT-proBNP [104]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques et les autres médicaments induisant une hypovolémie font diminuer les taux plasmatiques de NT-proBNP [105]. Ces données ont été confirmées dans un sous-groupe de l'étude LIFE démontrant une diminution du taux de NT-proBNP dans le groupe Losartan et une augmentation dans le groupe atenolol [106]. A noter que dans notre étude, aucun des participants ne prenait de traitement interférant sur le système rénine-angiotensine ou de diurétiques.

Nous avons obtenu des résultats similaires à Morillas et coll. [91] qui avaient démontré dans une cohorte de 27 patients hypertendus une aire sous la courbe à 0,867 pour le NT-proBNP et une corrélation à 0,589 avec la MVG^{IRM}. Leurs données attestaient d'une valeur prédictive négative de 100% pour un seuil de NT-proBNP <35 pg/mL ; nos données sont superposables avec un seuil proche à 30 pg/mL. Par contre notre seuil optimal diagnostique de NT-proBNP diverge. En utilisant la même valeur d'HVG, ils décrivent un seuil optimal à 35 pg/mL alors que le nôtre est à 200 pg/mL. Cette différence peut probablement s'expliquer par la plus faible proportion de femme dans leur cohorte (15%) par rapport à notre population (43%). En effet, pour un âge donné, le taux de NT-proBNP est plus élevé chez femmes que chez les hommes [92-94]. Une autre possibilité pour définir un seuil pathologique de NT-proBNP serait de se baser sur les valeurs situées au dessus du 97,5^{ème} percentile [92-94]. Cette définition nous permettrait de classer de façon appropriée 74 à 81%

des patients.

La moindre performance des corrélations obtenues chez les femmes entre la MVG^{IRM}, les index d'HVG électrique, le NT-proBNP et la MVG échocardiographique peut s'expliquer par la faible prévalence d'HVG dans ce sous-groupe au sein de notre cohorte. En effet, une autre étude avec un plus grand effectif avait tendance à démontrer la supériorité diagnostique du NT-proBNP chez les femmes avec pour référence la MVG échocardiographique [52].

La principale limite de l'échocardiographie transthoracique consiste à son manque de reproductibilité notamment pour l'évaluation de la MVG et l'impossibilité d'en réaliser sa mesure dans environ 10% des cas pour des raisons techniques [22]. A l'inverse le NT-proBNP et l'ECG présente une meilleure reproductibilité, notamment RaVL. Ils sont facilement accessibles pour stratifier le risque de patients hypertendus. Au-delà du diagnostic de l'HVG, le NT-proBNP présente également la capacité de prédire la mortalité du patient hypertendu en donnant une approche intégrative des conditions de charge du ventricule gauche et de la rigidité aortique [104, 107].

Notre approche, basée sur une stratégie en deux étapes, peut faire du NT-proBNP le premier élément de détection de l'HVG et pourrait être le second du cardiologue quand les index d'HVG électriques sont absents.

Limites

Les principales limites de ce travail sont le nombre limité de patients et la prévalence importante des formes secondaires d'HTA. Il existe également des limites propres au NT-proBNP notamment chez les sujets présentant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale [108].

Perspectives

Cette étude confirme la bonne corrélation entre le NT-proBNP et l'HVG défini par le « gold standard », l'IRM cardiaque. Elle démontre également que la performance du NT-proBNP est proche de celle des index d'HVG électrique. Le seuil optimal de détection de l'HVG semble se situer environ à 200 pg/mL. Pour des raisons de coût et si l'on se focalise sur la stratification du risque, nos résultats laissent penser que l'utilisation de l'échocardiographie transthoracique devrait être réservée aux patients hypertendus présentant un souffle cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale.

IV- L'effet du remodelage aortique

1) L'aorte normale

La composition histologique de l'aorte normale lui permet d'avoir une biomécanique favorable opposant peu de résistances à l'écoulement du sang et réduisant progressivement le caractère pulsatile du flux.

a) Histologie de l'aorte

L'aorte comporte, comme tous les vaisseaux, 3 couches successives de la partie interne à la partie externe : l'intima, la media et l'adventice (Figure 12). L'intima est composée elle-même de plusieurs constituants : l'endothélium, la membrane basale, la couche sous-endothéliale et la limitante élastique interne.

Les cellules endothéliales tapissent la surface interne de la paroi. Certaines substances plasmatiques peuvent traverser la barrière endothéliale soit par les espaces intercellulaires soit par les cellules endothéliales elle-même (endocytose ou transcytose). Les cellules endothéliales contiennent des filaments de myosine et disposent de propriétés contractiles. Les cellules endothéliales sont posées sur la membrane basale composée de collagène. L'espace entre la lame basale et la limitante élastique interne comporte des fibres d'élastine et de collagène ainsi que des cellules musculaires lisses. La limitante élastique interne est constituée essentiellement d'élastine et sépare l'intima de la media.

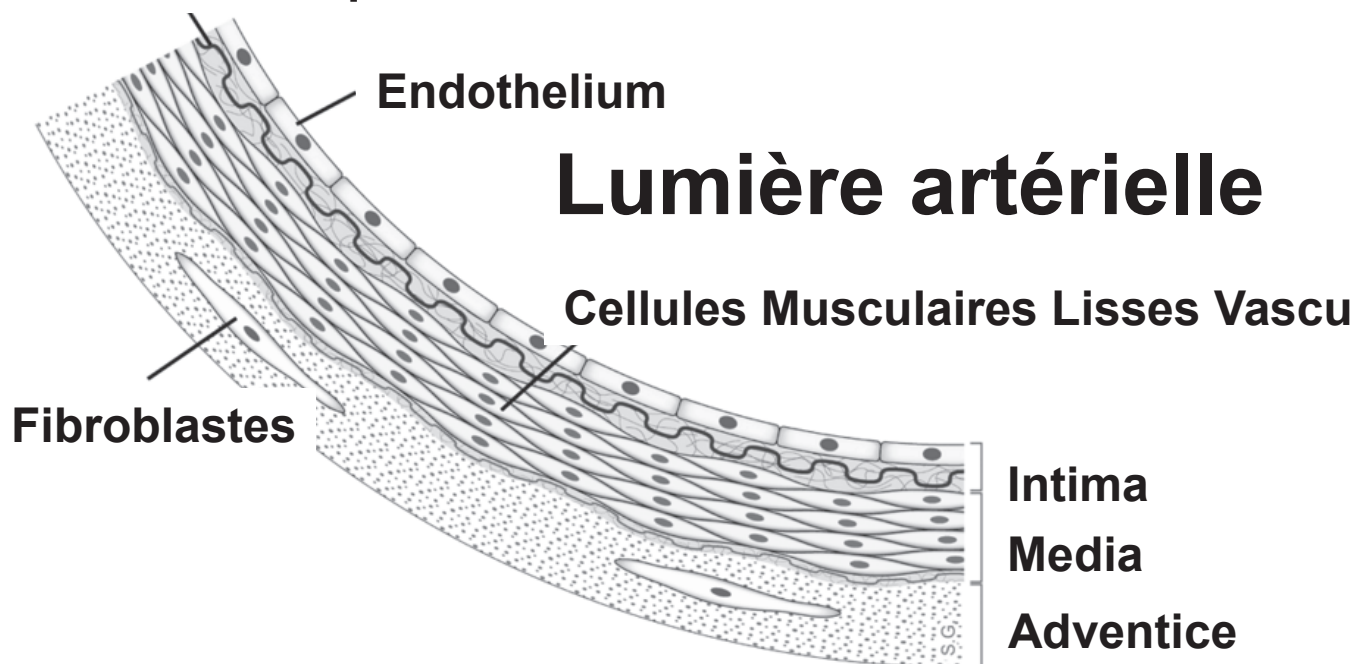
La media contient des cellules musculaires vasculaires lisses, des fibres élastiques, des fibrilles d'élastine, des protéoglycanes et des faisceaux de collagène. L'aorte en tant que vaisseau élastique comporte une media riche en collagène et en élastine. A l'inverse les artères résistives comportent une plus grande proportion de cellules musculaires vasculaires lisses. La media de l'aorte de l'homme adulte est composée d'environ 60 unités lamellaires au niveau de l'aorte thoracique et son nombre décroît progressivement jusqu'au niveau de l'aorte abdominale. Chaque unité lamellaire comporte des lames élastiques concentriques entre lesquelles se trouvent les cellules musculaires vasculaires lisses et les microfibrilles d'élastine. Les cellules musculaires lisses occupent environ 30% du volume de la media. Elles jouent un rôle de synthèse des composants de la paroi artérielle et agissent de façon active

sur l'élasticité de la paroi grâce à leurs propriétés contractiles. Le collagène et l'élastine sont les principaux composants de la matrice extra-cellulaire de la media. Le collagène a essentiellement une propriété de soutien alors que l'élastine est responsable des propriétés élastiques du vaisseau.

L'adventice est la partie la plus externe. Elle se compose de fibres de collagène et de fibroblastes. Elle est traversée par les vasa vasorum, les filets nerveux et les lymphatiques. Elle a un rôle dans la nutrition de la paroi artérielle et l'évacuation des substances. Elle permet également de contrôler la vasomotricité du vaisseau.

Figure 12. Histologie de l'aorte

Limitante élastique interne



b) Physiologie de l'aorte

L'aorte est en continuité directe avec le VG, elle oppose peu de résistance à l'éjection systolique dans les conditions normales. Les résistances se situent essentiellement au niveau des sphincters précapillaires des artérioles.

La compliance de l'aorte joue un rôle mécanique important et elle a été nommée par certains le 3^{ème} ventricule de par ses propriétés intrinsèques. A la fin de la systole du VG, l'aorte va se distendre et va restituer sous forme d'énergie cinétique, l'énergie potentielle qu'elle a emmagasinée pendant la systole et revenir progressivement à sa position initiale. Ce phénomène prolonge l'action de la pompe cardiaque, amortit le caractère pulsatile et maintient un certain niveau de PAD, ce qui a un rôle majeur dans la perfusion tissulaire, particulièrement *via* les coronaires. Le débit sanguin en périphérie garde cependant un caractère pulsatile mais en partie amortit par la compliance aortique.

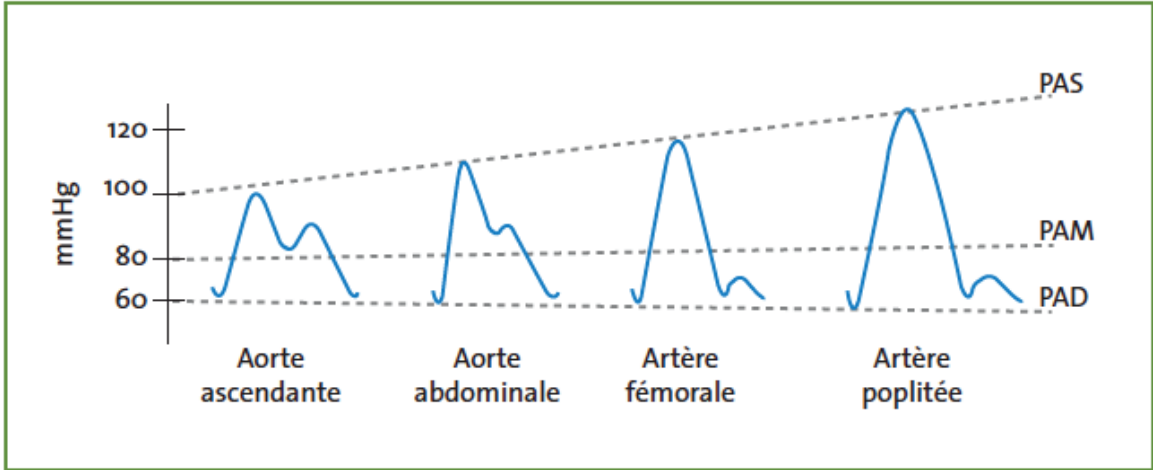
L'éjection systolique propulse une onde de pouls incidente du VG vers la périphérie qui va se réfléchir sur les bifurcations des vaisseaux, les zones de mismatch de compliance (changements de composition des artères, stent, endoprothèse...) et la périphérie de l'arbre vasculaire. Il en résulte une onde de pouls réfléchie. La superposition de l'onde de pouls incidente et de l'onde de pouls réfléchie dessine la pression centrale qui règne dans l'aorte. La pression centrale est en théorie la pression fondamentale car c'est elle qui est directement en relation avec les organes cibles (cœur, rein, système nerveux central...).

La PAD est sensiblement la même tout au long de l'arbre artériel alors que de façon physiologique, la PAS augmente du cœur vers les artères distales (Figure 13) ; c'est le phénomène d'amplification. La PAS centrale est donc habituellement plus basse que la PAS périphérique et cette différence peut atteindre 10 à 15 mm Hg chez les sujets jeunes. Cette propriété est protectrice et économique pour le cœur et les organes cibles ; en effet la diminution de la PAS a pour effet de diminuer la postcharge VG et de stabiliser la PAD qui maintient la perfusion coronaire. Ce phénomène d'amplification est en rapport avec la réflexion des ondes pulsatiles décrites ci-dessus [109].

La vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) peut être mesurée en pratique clinique et constitue un facteur de stratification du risque chez les hypertendus, mis en avant dans

les dernières recommandations des sociétés européennes de cardiologie et d'hypertension artérielle.

Figure 13. Phénomène d'amplification artérielle



2) L'aorte pathologique

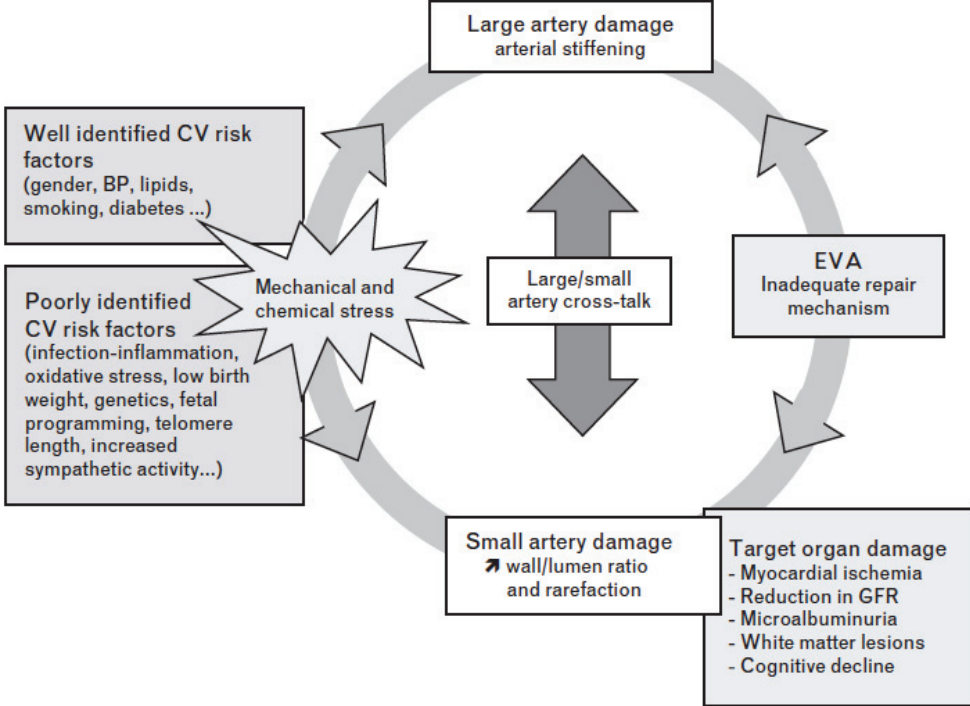
Les mécanismes précis initiant la rigidité artérielle ne sont pas complètement établis mais le *primum movens* supposé est une modification des propriétés élastiques de la media avec fracture des fibres d'élastine et apparition de dépôts de fibre de collagène secondaire à un défaut de réparation des tissus endommagés [110]. Un autre mécanisme pouvant être associé est la présence de calcifications artérielle [111] qui peut se produire soit au niveau de l'intima en lien avec la présence des plaques d'athérosclérose, soit au niveau de la media dans le cadre de l'artériosclérose [112, 113].

a) Le « cross-talk » entre les petits vaisseaux et l'aorte

L'hypothèse actuelle expliquant l'apparition d'une rigidité artérielle lors d'une exposition à l'HTA repose sur le concept du vieillissement vasculaire précoce (« early vascular ageing »). Il est supposé que les atteintes micro et macrocirculatoire coexistent dans des proportions variables et soient responsables de ce vieillissement vasculaire précoce dans l'HTA (Figure 14). Le remodelage de la microcirculation avec épaissement de la paroi des capillaires et diminution du diamètre de la lumière artérielle associée à la raréfaction capillaire font partie des éléments initiateurs de l'HTA. Un autre mécanisme détaillé plus bas est l'effet du remodelage aortique en terme de pression artérielle centrale. Ces deux éléments entretiennent un régime de PA élevée qui a pour conséquence la poursuite de l'altération des tissus vasculaires et l'augmentation des contraintes sur les organes cibles.

D'autres éléments sont supposés en plus du niveau de PA favorisée les lésions vasculaires : les facteurs de risque cardiovasculaire (genre, la cholestérolémie, le tabagisme, le diabète) et d'autres éléments moins clairement identifiés (inflammation, stress oxydatif, tonus sympathique, la longueur des télomères).

Figure 14. Vieillesse vasculaire précoce et « Cross-talk » entre l'aorte et la micro-circulation. D'après [114].



b) *Physio-pathologie des calcifications vasculaires*

Les calcifications au sens biologique du terme peuvent avoir des localisations physiologiques, dans le tissu osseux et des localisations ectopiques (pathologiques) au niveau des tissus mous et du système cardiovasculaire. Ce développement pathologique au niveau du système cardiovasculaire peut affecter les valves et les vaisseaux. Deux types de calcifications vasculaires peuvent être séparées sur le plan anatomo-pathologique : les calcifications de la media et celles de l'intima. Ces deux types coexistent en cas d'athérosclérose, mais d'autres situations cliniques (diabète, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie, vieillissement, déficit en vitamine K ou D...) favorisent le développement de calcifications, essentiellement dans la media [115]. Les calcifications de la media sont plus fréquemment situées au niveau des artères des membres (sclérose médiale de Mönckeberg), mais la coexistence des deux types de calcifications dans un segment artériel est fréquente.

Sur le plan clinique, un index de pression systolique (IPS) supérieur à 1,3 (PAS cheville / PAS humérale) permet d'estimer la présence de calcifications médiales de type sclérose de Mönckeberg. Des travaux basés sur des explorations radiographiques ont démontré des seuils de prévalence de 17 à 40% chez les patients diabétiques et ceux présentant une insuffisance rénale chronique [116, 117].

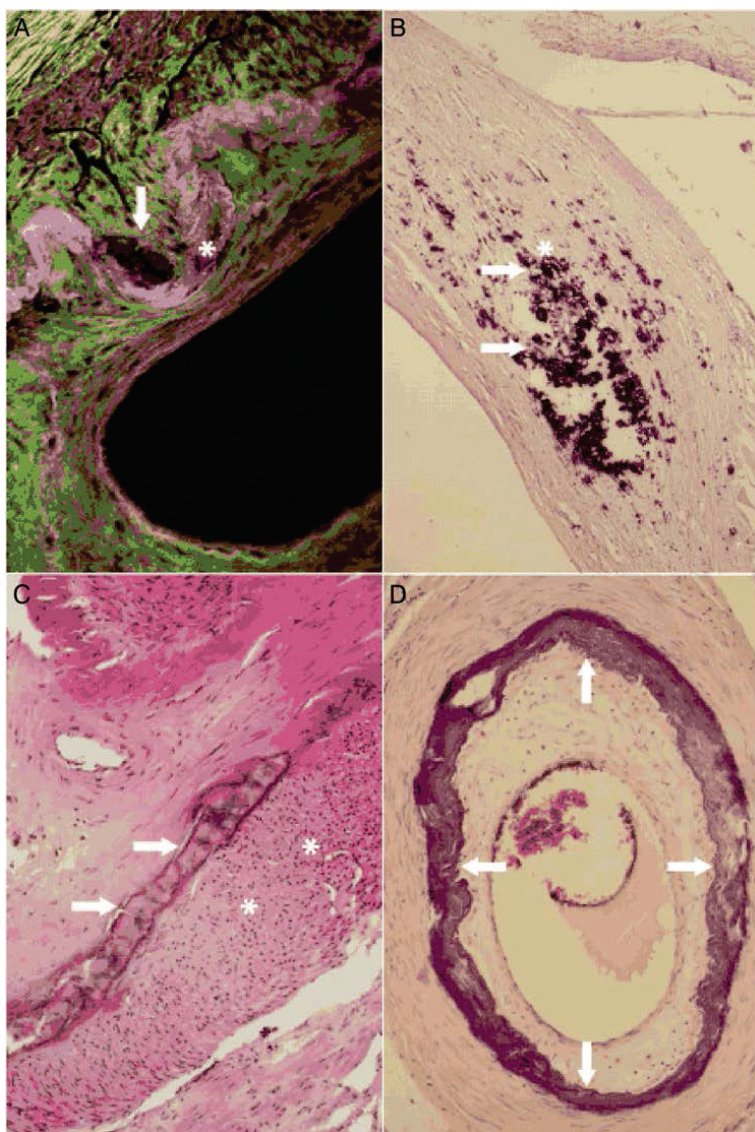
Historiquement Virchow a décrit deux types de calcifications vasculaires : 1) dystrophiques correspondant à un tissu pathologique et 2) « métastatiques » correspondant à des désordres systémiques du métabolisme phospho-calcique. Mönckeberg distingue par la suite les 2 formes anatomo-pathologiques (media et intima) [118, 119]. La classification actuelle anatomo-pathologique des calcifications de la media comporte 4 stades de gravité croissante : 1) calcifications granulaires le long de la limitante élastique interne et à proximité des cellules musculaires vasculaires lisses, 2) calcifications de taille plus importante devenant confluentes, plaques calcifiées provoquant une distorsion de la media mais n'englobant pas la circonférence entièrement, hyperplasie de l'intima, 3) calcifications provoquant une distorsion de la media et englobant la circonférence complète du vaisseau, hyperplasie de l'intima, 4) présence d'une métaplasie osseuse [120] (Figure 15).

De nombreuses données de biologie moléculaire permettent d'affirmer la présence au sein des calcifications vasculaires de processus actif d'ostéogenèse : présence de

protéines synthétisées par les ostéoblastes (BMP2), de vésicules matricielles et de corps apoptotiques [121, 122]. D'autres hypothèses ont également été évoquées telles que des déficits locaux et systémiques en facteurs inhibant les processus de calcifications (inorganic pyrophosphate, fetuin A, osteopontin, vitamin-K dependent matrix-Gla protein) [123-126] (Figure 16).

Certaines maladies vasculaires génétiques associées à des calcifications médiales ont été également mise en évidence : autosomique récessive due à un déficit en CD 73 (augmentation de l'activité de l'enzyme alcaline phosphatase induisant la formation osseuse), ou en ENPP1 (enzyme jouant un rôle dans le métabolisme des phosphates inorganiques) ou en SLC20A2 (maladie de Fahr) [127-129].

Figure 15. Images des calcifications de la media



Images des calcifications vues en microscopie. A. stade 1, petits îlots de calcifications (flèche), le long de la limitante élastique interne (astérisque) au sein d'une artère fémorale. B. Stade 1, calcifications plus étendues de la media (flèche) à proximité des cellules vasculaires lisses (astérisque). C. Stade 2, calcifications confluentes devenant solides (flèches) et hyperplasie de l'endothélium (astérisque). D. Stade 3, calcifications circonférentielles entraînant une distorsion de la media (D'après [115]).

Figure 16. Mécanismes moléculaires des calcifications vasculaires

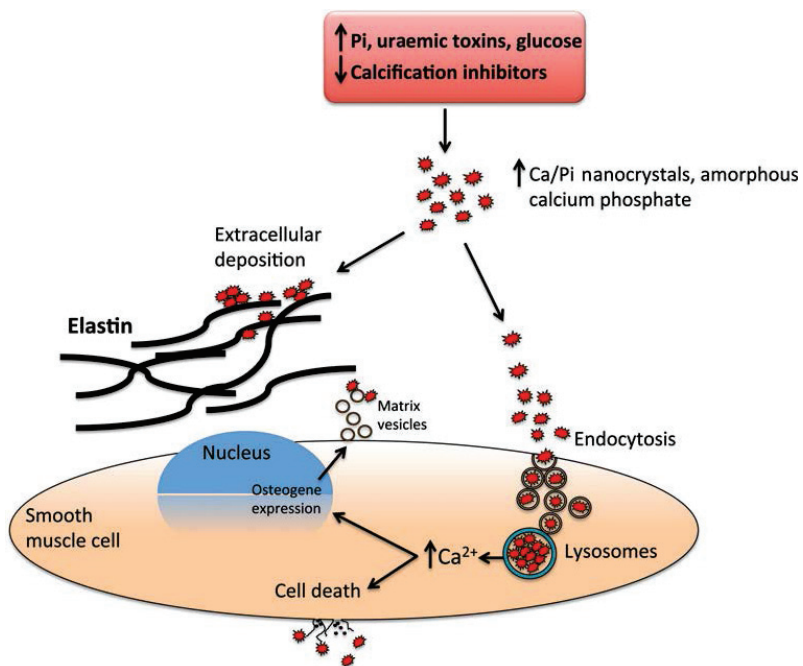


Schéma simplifié des voies de signalisation potentiellement impliquées dans l'initiation et la progression des calcifications de la media. Les cristaux phospho-calciques peuvent être soit intégrés dans le noyau des cellules musculaires vasculaires lisses soit se déposer au niveau extra-cellulaire au sein des fibres d'élastines ou encore être dégradées par endocytose dans les lysosomes. La destruction des cellules musculaires vasculaires lisses et la transdifférenciation en ostéoblastiques peuvent être induites par l'augmentation des concentrations calciques (D'après [115]).

3) Conséquences du remodelage aortique dans l'hypertension artérielle

Le vieillissement physiologique des gros vaisseaux élastiques est responsable d'une augmentation de leur rigidité et d'une accélération de la VOP. Ce phénomène favorise le retour rapide de l'onde réfléchie sur l'onde incidente, augmentant à l'identique le pic systolique au niveau périphérique et au niveau central (Figure 17). De ce fait les pressions brachiales, notamment systoliques et pulsées, sont un bon reflet des pressions centrales chez les personnes âgées [109]. Le résultat en est une augmentation de la PP centrale induisant une augmentation de la post-charge du VG. En plus de ces conséquences macro vasculaires, l'atténuation de l'effet Windkessel augmente la pulsatilité en périphérie qui peut avoir des effets délétères sur la perfusion des organes cibles.

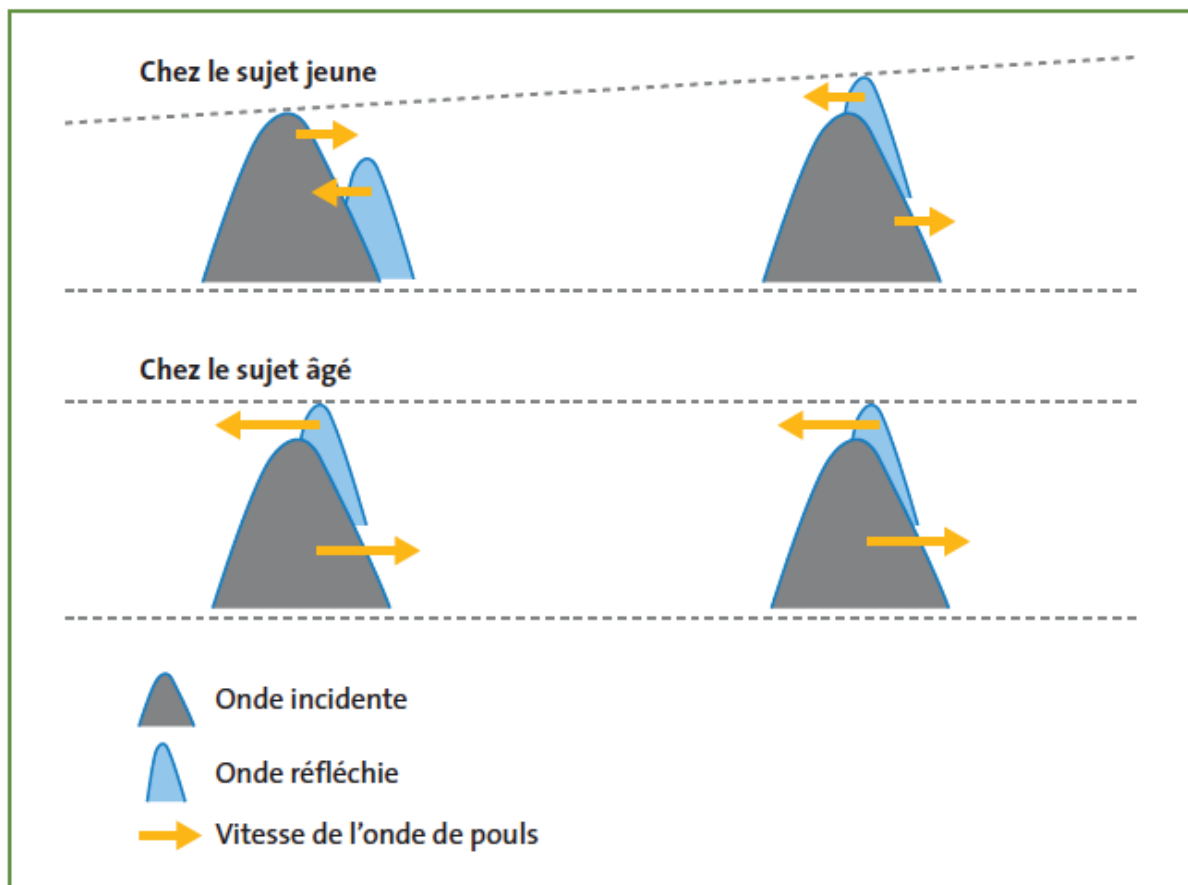
Ce remodelage aortique est responsable du développement de l'HTA systolique qui est la forme la plus fréquente d'HTA du sujet âgé, la prévalence dépasse la moitié des patients âgés de plus de 60 ans dans les pays anglo-saxons [130, 131]. L'augmentation de la PP particulièrement au niveau central favorise l'HVG et le risque d'événements cardiovasculaires.

Les modifications des propriétés élastiques de la media et l'apparition des calcifications artérielles sont fréquemment associés et présentent des physiopathologies distinctes comme expliquées ci-dessus. Ils sont cependant difficiles à dissocier en imagerie médicale. Plusieurs travaux récents ont démontrés l'association positive entre les calcifications aortiques et la VOP carotido-fémorale [132, 133], cette dernière étant un facteur majeur prédisant les événements cardiovasculaires [134-136]. Cette approche physiologique présente plusieurs limites notamment son caractère pression et fréquence dépendant, la nécessiter d'un rythme cardiaque régulier, d'un signal correct (morphologie du patient) et d'un matériel spécifique dont l'utilisation reste limitée à certains centres spécialisés [137, 138].

On peut se poser la question de savoir comment étudier au mieux la variable vasculaire en pratique clinique ou paraclinique. La PP est un marqueur indirect de la rigidité artérielle mais qui présente de nombreux facteurs interférant comme le volume d'éjection systolique mais également le niveau de la PA. D'autres méthodes anatomiques d'imagerie permettent d'évaluer, de façon indépendante de la PA, le remodelage aortique. Nous proposons dans

l'étude suivante une analyse de l'aortographie dans la cohorte OLD-HTA qui permet d'obtenir une information sur l'aorte thoracique descendante et abdominale. Un score d'athérosclérose aortique a été défini (cf. description de la cohorte OLD-HTA, partie II) prenant en compte les différentes anomalies associées qui sont caricaturales : calcifications, plaques d'athéromes, anévrysmes ou sténoses. Bien que ce score d'athérosclérose aortique n'ait pas été confronté directement à la VOP, on peut supposer qu'un lien soit hautement probable compte-tenu des démonstrations réalisées avec l'IRM et le TDM [132, 133].

Figure 17. Modification de l'onde de pression artérielle et du phénomène d'amplification en fonction de l'âge. A gauche l'onde de pression centrale i.e. aortique ; à droite l'onde de pression artérielle périphérique.



Le niveau de PAS dépend principalement de 3 éléments : le niveau de la PA moyenne (PAM), le volume d'éjection systolique et la compliance aortique. Une perte de la compliance aortique induit une augmentation de la PAS par défaut d'amortissement du volume d'éjection systolique. Les éléments déterminant la PAD sont pour certains communs avec la PAS (niveau de PAM et compliance aortique) mais 3 autres éléments sont également importants : la contenance de la valve aortique en diastole (insuffisance aortique et baisse de la PAD), le temps diastolique (dépendant de la fréquence cardiaque), et les résistances vasculaires périphériques. Une altération de la compliance aortique ne permet une restitution de volume en diastole induisant une baisse de la PAD. Si l'on exclue la problématique de l'insuffisance aortique, on peut comprendre que la compliance aortique et les niveaux des résistances vasculaires périphériques peuvent fortement influencer le niveau de PAD pour un niveau de PAM stable (Figure 18). Ces éléments permettent d'expliquer différentes formes caricaturales d'HTA : systolo-diastolique avec activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et systolique isolée correspondant davantage à une maladie aortique par défaut de compliance.

Le pronostic cardiovasculaire du patient hypertendu dépend de son niveau de PAS mais également de celui de sa PAD [139-141]. Les traitements anti-hypertenseurs ont un effet global sur la baisse de PA que soit pour la systolique ou la diastolique :

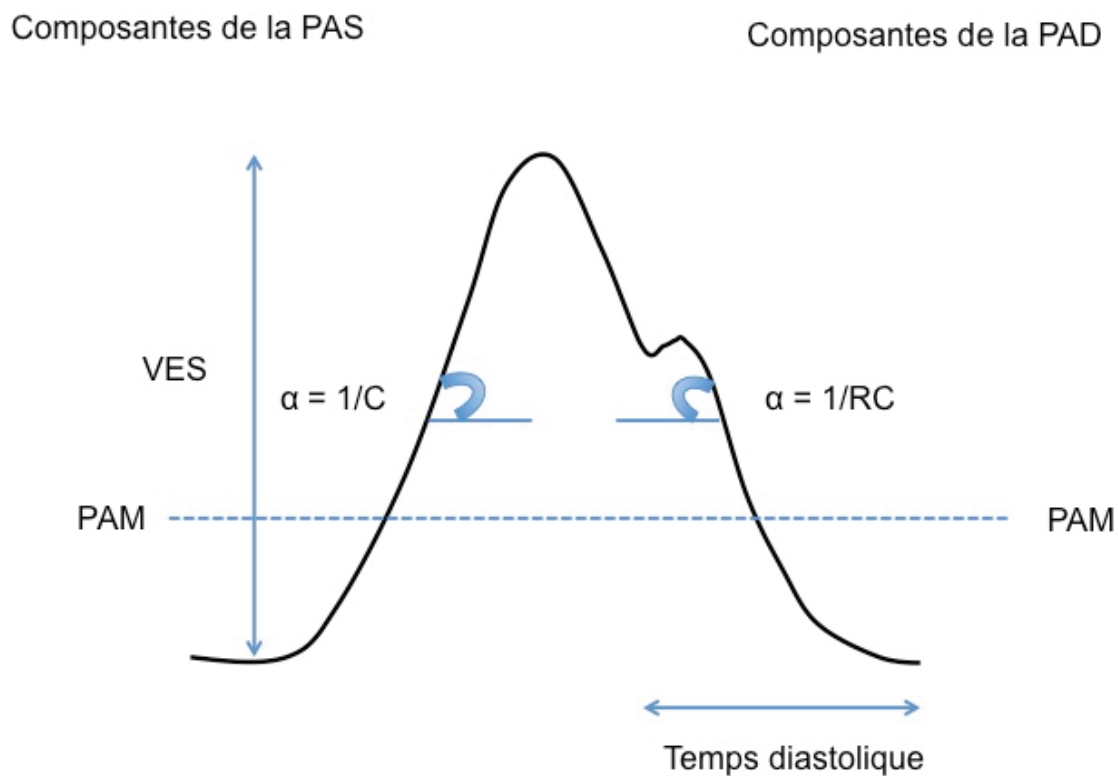
- les bêta-bloquants diminuent le volume d'éjection systolique et allongent le temps diastolique
- les bloqueurs du système rénine angiotensine et les inhibiteurs calciques diminuent les résistances vasculaires périphériques et améliorent la compliance aortique
- les diurétiques entraînent une hypovolémie abaissant le niveau de la PAM

Le niveau cible de PA à atteindre chez le patient hypertendu a été longtemps débattu avec des seuils différents selon les comorbidités des patients. Plusieurs données récentes démontrent qu'un abaissement excessif pourrait-être délétère (courbe en J [142]). Les dernières recommandations françaises proposent une zone thérapeutique cible comprise entre 130-139 mm Hg pour la PAS et 80-89 mm Hg pour la PAD pour éviter une baisse excessive [143].

Il est probable que l'effet délétère de la baisse excessive de la PAS ou de la PAD ne soit pas secondaire aux mêmes raisons. Notamment plusieurs travaux ont démontré que pour un

niveau de PAS donnée, une PAD basse est délétère [144-146]. Cette constatation est surtout présente chez les personnes âgées pour lesquelles on fait le postulat que la compli-ance aortique fait défaut induisant une PAD basse. Cette dernière n'étant d'ailleurs pas une cible thérapeutique au delà de 80 ans [143]. Notre hypothèse est de démontrer la valeur pronostique de l'atteinte vasculaire sur la PAD en utilisant un marqueur anatomique indépendant de la pression artérielle, l'athérosclérose aortique. Nous utiliserons pour cela la cohorte historique OLD-HTA.

Figure 18. Les différents prédicteurs de la PAS et de la PAD



α : angle de la pente ; C : compli-ance aortique ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; R : résistances vasculaires périphériques ; VES : volume d'éjection systolique

4) Effet de l'athérome aortique sur la valeur pronostique de la pression artérielle diastolique

Courand PY, Milon H, Bricca G, Khettab F, Lantelme P. Diastolic blood pressure, aortic atheroma, and prognosis in hypertension: new insights into a complex association. *Atherosclerosis* 2014; 233: 300-306 [6].

Rationnel de l'étude :

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré la relation continue entre le niveau de PA, que ce soit la PAS ou la PAD avec les événements cardiovasculaires [139-141]. Cependant, pour un niveau de PAS donnée, une PAD basse a été rapportée comme délétère [144-146]. Cet effet défavorable de la baisse de PAD pourrait correspondre à la baisse de la PAD en soi (diminution de la perfusion coronaire) ou constituer un signe de remodelage aortique reconnu comme étant un facteur de risque cardiovasculaire indépendant [147-149].

La distinction entre ces deux hypothèses est délicate puisque les propriétés de l'aorte et la PAD sont étroitement liées. Une étude démontre l'effet péjoratif d'une PAD basse indépendamment de la VOP [150]. Cependant il s'agissait d'une cohorte de patients très âgés, en moyenne 85 ans, qui devaient avoir un remodelage aortique pour la majorité d'entre eux. L'objectif de cette étude est de mieux comprendre la courbe en J entre la PAD et les événements cardiovasculaires notamment en évaluant la contribution du remodelage aortique. Pour cela nous avons testé dans une cohorte de patients hypertendus ayant eu une aortographie, les contributions respectives de la PAD et de l'athérome aortique (ATS) sur la mortalité cardiovasculaire.

Matériels et méthodes :

Parmi les 1939 patients avec un suivi complet, 938 avait eu une aortographie lors de bilan initial et ont été retenus dans cette étude. La mortalité toute cause et cardiovasculaire a été établi à 20 ans de suivi.

L'aortographie permettait de classer les patients en 4 catégories d'athérosclérose (ATS_4) : 0 si absent, 1 si modéré (quelques plaques ou calcifications), 2 si moyenne (nombreuses calcifications ou plaques) et 3 si sévère (sténoses ou anévrysmes). Un score simplifié en 2 catégories (ATS_2) a été également utilisé : 0 si $ATS_4 = 0$ et 1 si $ATS_4 = 1, 2$ ou 3.

Le recueil des événements est basé sur le registre des décès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques après une période de suivi de 20 ans.

Concernant la méthode statistique, les outils usuels ont été utilisés pour la comparaison des sous-groupes. La valeur pronostique de l'ATS et de la PA a été examiné en premier lieu dans l'ensemble de la cohorte en variables catégorielles : ATS_4 , des quartiles de PAD (<97, 97-109, 110-121, et >121 mmHg) et des quartiles de PAS (<163, 163-182, 183-207, et >207 mmHg). La survie toute cause et cardiovasculaire a été analysée selon la méthode de Kaplan-Meier (log-rank statistic). Dans un second temps, les hazard ratio ont été calculés pour la PAS et la PAD dans le même modèle de régression de Cox ajusté pour les principaux facteurs de facteurs de risque cardiovasculaire (âge, genre, PAS, PAD, ATS_2 , diabète, cholestérol total, tabagisme, index de masse corporelle, traitement anti-hypertenseur, rétinopathie hypertensive et MDRD). Les hazard ratio ont été de nouveau calculés en fonction de ATS_2 et de sous-groupes d'âge (≤ 45 ans vs. >45 ans, ≤ 50 ans vs. >50 ans, ≤ 55 ans vs. >55 ans) pour tester leur interaction en utilisant le même modèle de Cox ajusté décrit ci-dessus à l'exception de la variable ATS_2 . Les cubic splines ont été utilisées pour illustrer la forme de l'association entre la PAD et la PAS selon la présence ou non de l'ATS. Des analyses de sensibilité ont été réalisées après exclusion des patients présentant i) un décès précoce au cours de leur première année de suivi, ii) un décès au cours des trois premières années, iii) une HTA d'étiologie secondaire. Le seuil de significativité statistique était atteint si $P < 0.05$, sauf pour tester les interactions sur l'âge et l'ATS pour lesquelles nous avons retenues un seuil à 0,10. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS 20.0.0 (SPSS, Chicago, IL) et STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX).

Résultats

En moyenne, les patients présentaient une HTA de grade 3 et 18% étaient en prévention secondaire (Tableau 9). 720 patients (76,8%) avaient une HTA essentielle. Les caractéristiques à l'inclusion des patients sans et avec artériographie étaient superposables (données supplémentaires de l'article). Le tableau 9 illustre l'association graduelle entre les groupes ATS_4 et le profil de risque cardiovasculaire. Le niveau de PAS augmente en fonction de la gravité alors que la PAD reste stable induisant une augmentation de la pression pulsée. Après 20 ans de suivi, 362 décès ont été recensés dont 184 de causes cardiovasculaires.

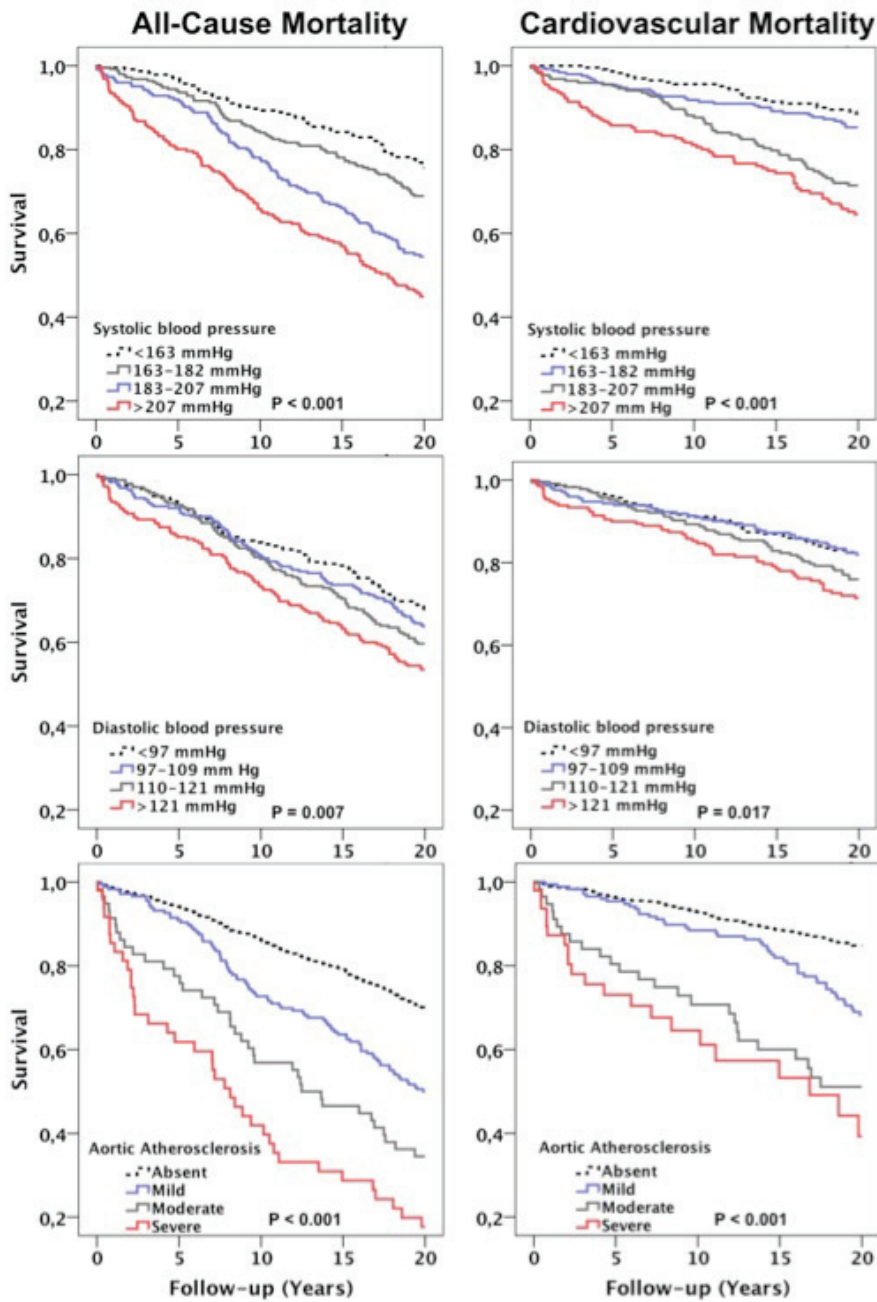
Comme démontré par les courbes de Kaplan-Meier (Figure 19), la survie diminue de façon graduelle en fonction du niveau de PAS, de PAD et de ATS_4 . Les résultats sont significatifs pour la mortalité toute cause et cardiovasculaire (log-rank, $p < 0,05$). Dans un modèle de Cox univarié (tableau 10), la PAS, la PAD et ATS_2 étaient statistiquement associés avec la mortalité toute cause et cardiovasculaire. L'absence de collinéarité majeure entre la PAS et la PAD, nous permet de construire un modèle multivarié associant ces deux variables. Dans l'analyse multivariée de Cox, la PAS et ATS_2 restaient significativement associés à la mortalité toute cause et cardiovasculaire alors que la PAD montrait une tendance à un meilleur pronostic mais de façon non significative.

Tableau 9. Caractéristiques initiales de la cohorte principale selon ATS₄

Caractéristiques	Grade d'athérosclérose aortique				P	
	Tous	ATS ₄ 0	ATS ₄ 1	ATS ₄ 2		ATS ₄ 3
<i>Nombre de patients</i>	938	656	176	58	48	
<i>Caractéristiques démographiques</i>						
Age (années)	43.5 ± 10.8	40.6 ± 10.6	48.7 ± 7.4	51.8 ± 8.2	53.2 ± 9.7	<0.001
Femme/Homme (%)	38.3/61.7	40.2/59.8	42.0/58.0	20.7/79.3	18.8/81.2	0.001
Tabagisme (%)	52.3	47.5	53.4	78.9	89.6	<0.001
IMC (kg/m ²)	25.0 (22.4-28.1)	25.2 (22.2-28.1)	25.0 (23.1-28.1)	24.9 (22.7-27.5)	24.1 (22.1-26.0)	0.186
<i>Paramètres cardiaques</i>						
FC (bpm)	79 ± 13	80 ± 13	80 ± 13	79 ± 12	77 ± 13	0.636
PAS (mm Hg)	182 (163-207)	178 (162-200)	191 (170-220)	187 (165-215)	208 (182-226)	<0.001
PAD (mm Hg)	110 ± 19	110 ± 19	114 ± 19	109 ± 16	113 ± 18	0.011
PP (mm Hg)	73 (60-90)	70 (60-85)	77 (63-96)	84 (65-98)	90 (65-115)	<0.001
<i>Antécédents</i>						
Diabète (%)	15.0	12.8	22.2	20.7	12.5	0.010
IC (%)	9.8	7.2	12.5	20.7	22.9	<0.001
Coronaropathie (%)	5.9	3.8	10.2	13.8	8.3	<0.001
AOMI (%)	3.3	0.6	3.0	10.3	33.3	<0.001
AVC (%)	11.3	8.2	17.6	19.0	20.8	<0.001
Antihypertenseurs (%)	48.6	43.9	56.8	58.6	70.8	<0.001
<i>Biologie</i>						
MDRD (mL/min/1.73m ²)	81 (65-98)	84 (69-103)	75 (61-91)	73 (56-90)	69 (45-89)	<0.001
Cholestérol total (g/L)	2.2 (2.0-2.5)	2.2 (1.9-2.4)	2.3 (2.0-2.6)	2.4 (2.2-2.6)	2.3 (2.1-2.6)	<0.001

En l'absence d'indications spécifiques, les données sont exprimées en moyenne ± déviations standard ou médiane (distance interquartile). IMC : index de masse corporelle, FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PP : pression pulsée, IC : insuffisance cardiaque, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, MDRD : Modification Diet in Renal Disease formula ; ATS₄ 0 : absence d'athérosclérose aortique ; ATS₄ 1 : athérosclérose aortique débutante, ATS₄ 2 : athérosclérose aortique modérée ; ATS₄ 3 : athérosclérose aortique sévère.

Figure 19. Courbes de Kaplan-Meier selon les quartiles de PAS, PAD et ATS₄



Factor	At start	At 5 years	At 10 years	At 15 years	At 20 years
<i>Systolic blood pressure</i>					
< 163 mm Hg	235*	226	210	197	177
163-182 mm Hg	250	236	211	196	173
183-207 mm Hg	223	206	175	148	122
> 207 mm Hg	226	180	148	128	101
<i>Diastolic blood pressure</i>					
< 97 mm Hg	234	219	197	184	159
97-109 mm Hg	251	231	203	185	160
110-121 mm Hg	234	216	186	164	139
> 121 mm Hg	214	183	158	136	115
<i>Aortic atherosclerosis</i>					
Absent	656	617	565	518	457
Mild	176	160	128	112	88
Moderate	58	45	33	27	20
Severe	48	28	19	13	8

* Number of patients at risk.

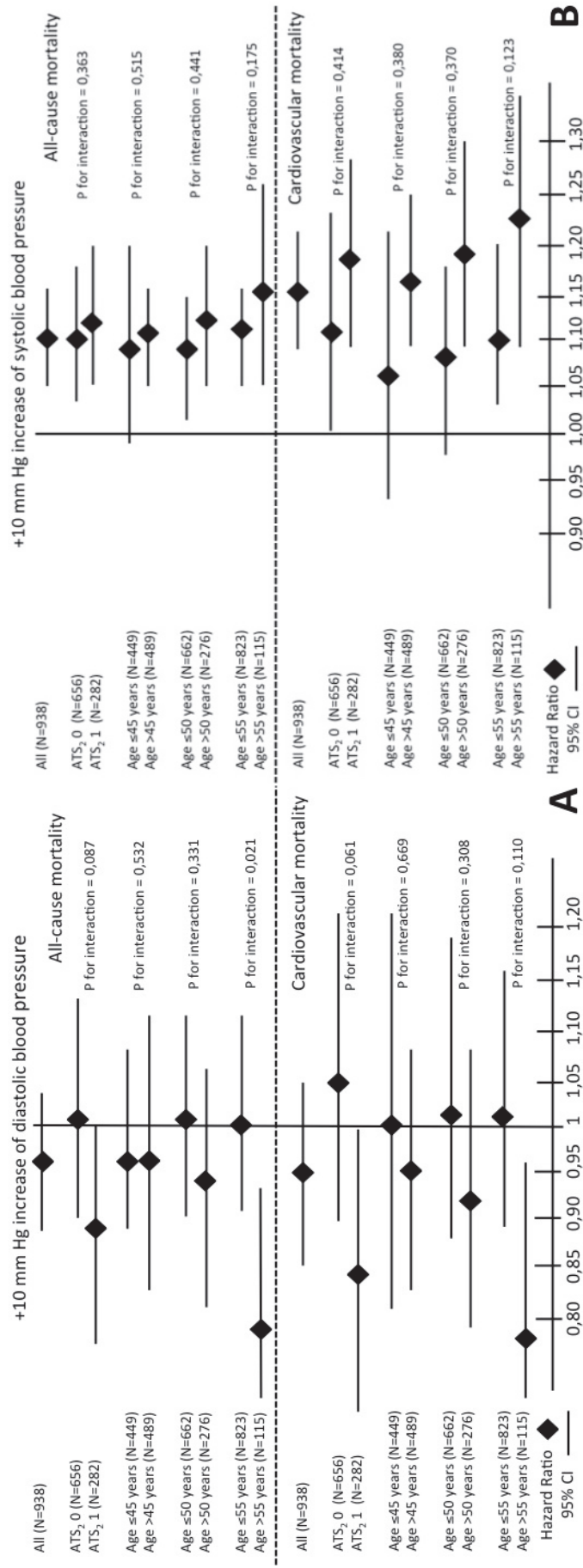
Tableau 10. Modèle de Cox non ajusté et ajusté

Variables	Mortalité toute cause		Mortalité cardiovasculaire	
	HR [IC 95%]	P	HR [IC 95%]	P
<i>Analyse Univariée</i>				
ATS ₂ 1 vs. ATS ₂ 0	2.51 [2.04-3.08]	< 0.001	3.00 [2.25-4.01]	<0.001
PAS (+10 mm Hg)	1.14 [1.11-1.18]	< 0.001	1.17 [1.13-1.23]	<0.001
PAD (+10 mm Hg)	1.12 [1.06-1.18]	< 0.001	1.15 [1.07-1.24]	<0.001
<i>Analyse Multivariée</i>				
ATS ₂ 1 vs. ATS ₂ 0	1.28 [1.01-1.62]	0.044	1.52 [1.09-2.12]	0.014
PAS (+10 mm Hg)	1.10 [1.06-1.15]	< 0.001	1.14 [1.07-1.21]	< 0.001
PAD (+10 mm Hg)	0.95 [0.88-1.02]	0.174	0.93 [0.84-1.04]	0.199

Modèle multivarié ajusté pour l'âge, le genre, la PAS (variable continue), la PAD (variable continue, le diabète, le cholestérol total, le tabagisme, l'antécédent de maladie cardiovasculaire, la fonction rénale (Modification in Diet in Renal Disease formula, variable continue), le traitement anti-hypertenseur et l'index de masse corporelle (variable continue). ATS₂ 1: athérosclérose aortique présente; ATS₂ 0: athérosclérose aortique absente, IC : intervalle de confiance, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.

La figure 20 démontre la valeur pronostique d'une augmentation de 10 mm Hg selon différentes conditions (âge et ATS₂). Une interaction significative est mise en évidence entre la PAD et ATS₂ pour la mortalité cardiovasculaire et toute cause (p=0,061 et p=0,087 respectivement). Ainsi une augmentation de PAD de 10 mmHg est associée à un effet protecteur en présence d'ATS₂ (Hazard Ratio 0,84 [0,72-0,99] pour la mortalité cardiovasculaire et 0,88 [0,78-1,00] pour la mortalité toute cause). A l'inverse, la PAD n'a pas de valeur pronostique en l'absence d'ATS₂. L'interaction entre la PAD et l'âge n'a été retrouvée qu'au delà de 55 ans avec de nouveau un effet protecteur de la PAD (Figure 20). Ce sous-groupe comportait une majorité de patient porteur d'un ATS₂ (65%). Concernant la PAS, les résultats sont nettement différents, puisque nous ne démontrons pas d'interaction avec ATS₂ ou l'âge (Figure 20).

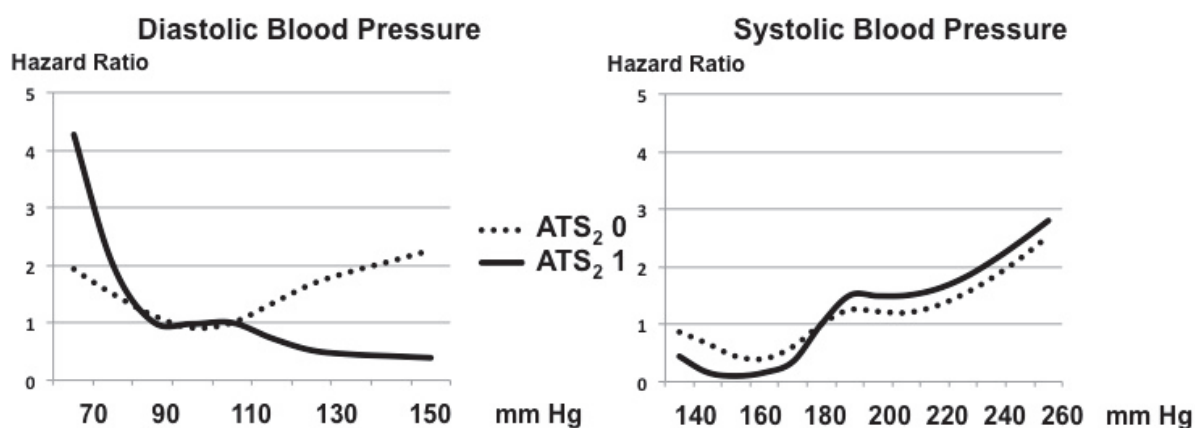
Figure 20. Valeur pronostique d'une augmentation de 10 mm Hg de pression artérielle systolique ou diastolique en fonction de différents sous-groupes.



Valeur prédictive de la pression artérielle diastolique (figure A) ou de la pression artérielle systolique (figure B) comme variable continue (+10 mm Hg) selon les différents facteurs confondants (suivi de 20 ans). Modèle de Cox ajusté pour : âge, genre, pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique, diabète, cholestérol total, tabagisme, fonction rénale, index de masse corporelle, antécédent de maladie cardiovasculaire et le traitement antihypertenseur. 4 facteurs confondants sont évalués : athérosclérose aortique ATS2 (0, 1) et 3 seuils d'âge (45, 50 et 55 ans). HR: hazard ratio; CI: intervalle de confiance; ATS2 1: athérosclérose aortique présente; ATS2 0: athérosclérose aortique absente.

Les résultats de l'analyse multivariée pour la mortalité cardiovasculaire sont représentés par des cubic splines sur la figure 21. En l'absence d'ATS₂, les hazard ratio de PAD sont relativement stables, nous n'observons qu'une ébauche de courbe en J. A l'inverse, les patients ayant une PAD <80 mm Hg en présence d'ATS₂ multiplient par 4 leur mortalité cardiovasculaire pour une PAS donnée. Concernant la PAS, ATS₂ ne modifie pas sa valeur pronostique.

Figure 21. Cubic splines ajustés de PAS et PAD selon la présence ou non d'ATS₂



Hazard ratio pour la mortalité toute cause et cardiovasculaire pour la pression artérielle systolique ou diastolique en fonction de l'athérosclérose aortique (+10 mm Hg, cubic spline). La valeur de référence pour le hazard ratio est de 180 mm Hg pour la pression artérielle systolique et de 110 mm Hg pour la pression artérielle diastolique. Modèle de Cox ajusté pour : âge, genre, pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique, diabète, cholestérol total, tabagisme, fonction rénale, index de masse corporelle, antécédent de maladie cardiovasculaire et le traitement antihypertenseur. HR: hazard ratio; CI: intervalle de confiance; ATS2 1: athérosclérose aortique présente; ATS2 0: athérosclérose aortique absente.

Les analyses de sensibilité excluant les décès dans la première ou les 3 premières années de suivi ainsi que les formes d'HTA secondaire ne modifient pas les résultats (données supplémentaires de l'article).

Discussion

Ce travail démontre que la valeur pronostique de la PAD est influencée par le statut vasculaire aortique. En effet l'effet délétère d'une baisse de la PAD pour une PAS donnée n'est qu'en présence d'ATS. Cette explication permet d'appréhender la courbe en J de la PAD.

Le lien fort entre une élévation de la PA et les événements cardiovasculaires est désormais bien documenté [139-141]. Avec l'âge, la relation positive entre la PAS et le risque cardiovasculaire persiste tandis qu'elle a tendance à s'estomper pour la PAD [151-153]. Cette dernière relation semble encore plus complexe puisqu'elle prend la forme d'une courbe en J. Ce dernier point est difficile d'interprétation en raison des modifications des propriétés de l'aorte avec l'âge. En effet, il est bien établi que l'âge induit une rigidité aortique qui a pour conséquence des changements majeurs de PA périphérique et de PA centrale. La PAS a tendance à augmenter avec l'âge tandis que la PAD débute une décroissance à partir de la soixantaine [154]. Ainsi pour un niveau donné de PAS, une PAD basse est habituellement un indicateur de rigidité aortique.

La rigidité aortique est un élément défavorable en soit ; cela a bien été démontré en utilisant la VOP comme un marqueur direct de rigidité [147-149] ou la pression pulsée en tant que marqueur indirect [144, 145, 155]. Notre travail confirme cette donnée lorsque nous observons le pronostic péjoratif lié à l'ATS. Il est probable que notre score ATS_4 est un bon reflet de la rigidité aortique. Certains travaux ont mis en évidence une bonne corrélation entre les calcifications aortiques et la VOP [132]. De plus un bon critère de validation interne est la relation observée entre ATS_4 et la pression pulsée.

Dans ce contexte, la question non résolue est le rôle précis de la PAD. Est-elle uniquement le reflet de la rigidité aortique ou influence-t-elle le pronostic cardiovasculaire de façon indépendante? Cette question en appelle une autre, jusqu'à quel niveau la baisse de PAD améliore t'elle le pronostic cardiovasculaire? La plupart des études épidémiologiques présentent comme principal biais le fait que la PP soit à la fois un marqueur de rigidité aortique et également lié à une PAD basse. Protogerou et coll. ont essayé de s'affranchir de ce biais en utilisant la VOP, un index direct de rigidité aortique [150]. Ils démontrent que la valeur pronostique de la PAD est indépendante de la VOP,

suggérant une valeur pronostique intrinsèque de la PAD. Cependant, il est fort probable que la vaste majorité de leur patients, âgés en moyenne de 85 ans, présentaient une aorte pathologique. Notre travail présente pour principal avantage de dissocier les propriétés anatomiques de l'aorte et la PAD.

L'analyse portant sur l'ensemble de la cohorte après ajustement sur les principaux facteurs confondants, notamment la PAS et ATS, ne montre pas de valeur pronostique indépendante de la PAD. L'analyse en sous-groupe montre cependant que l'effet péjoratif de la PAD basse est présent uniquement en cas d'ATS, suggérant une interaction majeure entre la PAD et l'ATS. Cette interaction a été confirmée par l'effet beaucoup plus modeste de l'âge sur la PAD. Pour la PAS aucune interaction n'a été mise en évidence. Ce point démontre la signification très différente de la PAS et de la PAD.

L'interaction entre la PAD et l'ATS peut avoir plusieurs explications. La première pourrait être la pression centrale : l'ATS en raison de son association plausible avec la VOP favoriserait le retour précoce des ondes réfléchies sur les ondes incidentes ayant pour conséquence une augmentation de la PAS centrale et une baisse de la PAD [156]. Une autre explication pourrait être que l'ATS est un marqueur de pathologie vasculaire et notamment de coronaropathie [157, 158]. La prévalence de la coronaropathie a tendance à augmenter avec la sévérité de l'ATS et le rôle délétère d'une PAD basse en présence d'une coronaropathie a été démontré [159].

Finalement, nos résultats sont en accord parfait avec les connaissances sur la courbe en J et ont des implications pratiques. La présence d'un remodelage aortique peut expliquer en partie que la courbe en J soit principalement observée chez les patients diabétiques ou en prévention secondaire [151, 153, 159-162] mais pas chez les patients à faible risque [139]. La baisse de la PAD chez des patients à haut risque cardiovasculaire aurait probablement des conséquences plus délétères que chez les patients à faible risque.

Limites et Perspectives

La limite principale de ce travail est l'absence d'estimation directe de la VOP et le fait que l'évaluation de l'ATS est réalisée par aortographie avec un score angiographique non utilisable en routine clinique chez les patients hypertendus. Cependant cette variable présente l'avantage d'être indépendante de la PA.

Pour conclure, ce travail démontre que la baisse de la PAD est associée à un mauvais pronostic en cas de remodelage aortique. En cas d'aorte non pathologique, cet effet pronostic n'est plus présent.

V- L'interaction cœur-vasseaux

1) Analyses hémodynamiques du couple cœur-vasseaux

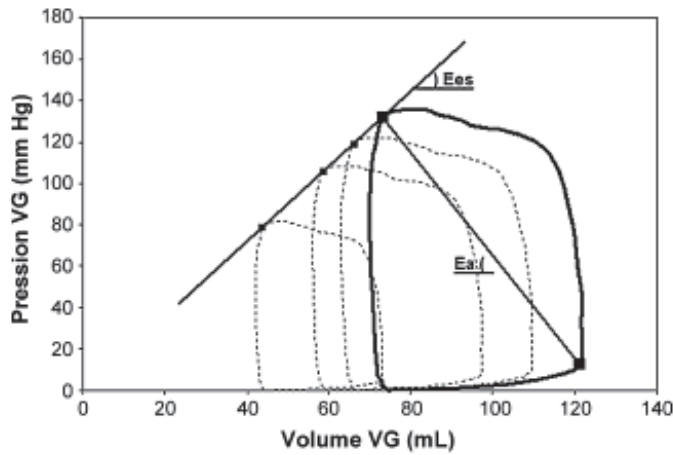
Le couplage ventriculo-aortique est défini comme l'interaction entre le VG et le système vasculaire dont le fonctionnement est assimilé respectivement à une pompe et à une charge. L'interaction entre le VG et les gros troncs artériels est un déterminant majeur de la performance VG globale. Les caractéristiques ventriculaires intrinsèques fixent les conditions initiales de l'écoulement vasculaire. En corollaire, par ses propriétés élastiques et résistives, le réseau vasculaire systémique a la valeur d'une contrainte physique qui fixe les caractéristiques de l'environnement dans lequel la pompe doit opérer.

Le concept de couplage ventriculo-artériel assimile les propriétés du ventricule et de l'arbre vasculaire à deux chambres élastiques dont le comportement peut être traduit en termes d'équations algébriques simples [163, 164]. Le système ventriculaire peut être décrit comme une chambre à élastance variable et caractérisé par l'élastance télésystolique ventriculaire gauche (E_{es}) données par l'expression suivante :

$$E_{es} = \left[\frac{P(t)}{(V(t) - V^{\circ})} \right]_{\max}$$

$P(t)$ et $V(t)$ sont les pressions et volumes ventriculaires gauches respectivement et V° le volume mort (volume en télésystole). E_{es} définit la contractilité ventriculaire et est indépendante des conditions de charge, elle est déterminée par la pente de la relation entre la pression de fin de systole et le volume à différents niveaux de charge (Figure 22).

Figure 22. Courbe pression-volume du ventricule gauche pour en déterminer son élastance



L'impédance d'entrée de l'aorte ascendante fournit la description la plus complète de la charge hydraulique à laquelle le ventricule est confronté car elle caractérise complètement le réseau vasculaire [165, 166]. L'élastance vasculaire peut être exprimée par la relation suivante :

$$Ea(WK) = \frac{RT}{[ts + (1 - e^{-td/\tau})]}$$

où RT est la résistance vasculaire totale, égale à la somme de la résistance caractéristique des gros vaisseaux et de la résistance périphérique. τ est la constante de temps de décroissance diastolique de l'onde de pression égale au produit de RT et de la compliance de l'arbre vasculaire. Ts et td sont respectivement les temps de systole et de diastole. Cette élastance partage les mêmes unités que l'élastance ventriculaire et caractérise complètement les propriétés du système vasculaire.

La performance de la pompe ventriculaire peut ainsi être décrite par les deux droites d'élastance définies par les équations. Le point de fonctionnement, aussi appelé couplage, du système correspond à l'intersection de ces deux droites et fixe le volume éjecté :

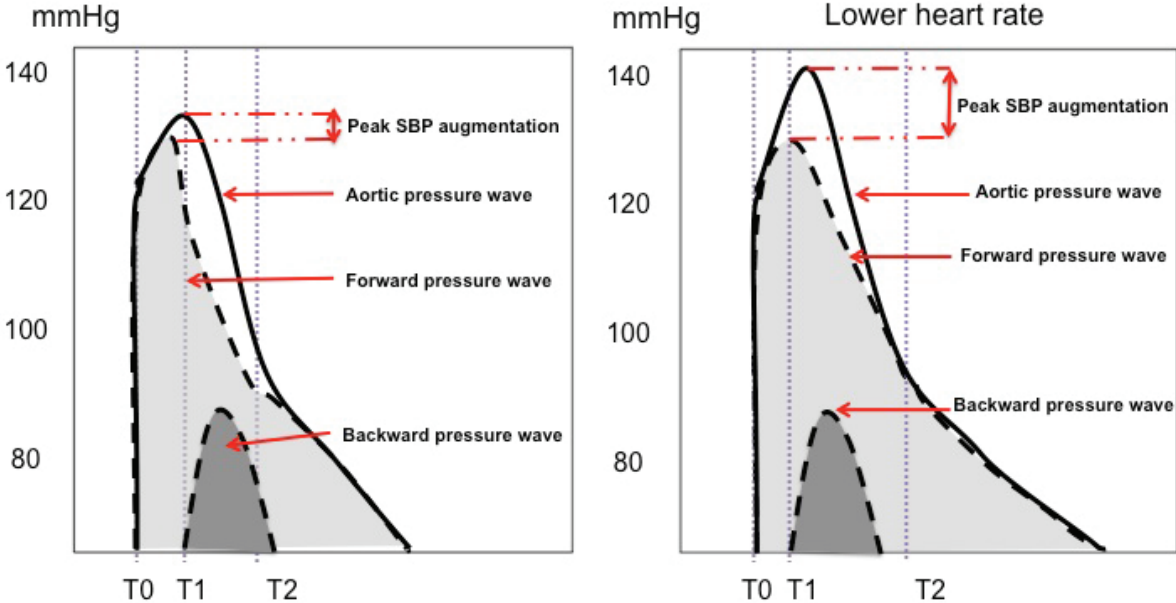
$$SV = \frac{Ees(Ved - V^o)}{(Ees + Ea)}$$

En pratique clinique, l'ensemble de ces éléments est difficilement accessible. Cependant les techniques d'imagerie permettent d'appréhender de façon indirecte les propriétés de l'arbre vasculaire comme nous l'avons détaillé aux chapitres IV-2 et IV-3. La dysfonction de la performance ventriculo-artérielle s'exprime en pratique clinique par l'apparition à terme de l'insuffisance cardiaque et de la mortalité cardiovasculaire.

2) Effets de la fréquence cardiaque sur la post-charge

Le cœur peut avoir une influence délétère sur sa propre fonction. Notamment, la fréquence cardiaque a un rôle majeur sur l'hémodynamique aortique et de ce fait la post-charge. L'étude CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) et un autre travail ont démontré l'influence de la fréquence cardiaque sur l'index d'augmentation [167-169]. Une fréquence cardiaque plus basse était associée avec une pression centrale systolique et pulsée plus élevée ; ce phénomène a été attribué à l'augmentation de la superposition de l'onde réfléchie au niveau central (Figure 23). L'augmentation de la PAS centrale semble être attribuable à un retour de l'onde réfléchie en fin de systole, en lien à l'allongement du temps d'éjection pour une FC basse (temps diastolique allongé). Il faut cependant noter que deux autres composants majeurs vont moduler les chiffres de la PA centrale : la VOP et les résistances périphériques. Une augmentation de ces deux composantes induit un retour plus rapide de l'onde réfléchie et ainsi une PAS centrale plus élevée [109]. Par ailleurs l'élévation de la FC a un impact à court et long terme sur l'accélération de la VOP [170, 171]. Une augmentation de la VOP peut ainsi augmenter la pression centrale en diminuant le temps de transit de l'onde réfléchie. Ces différents éléments démontrent les effets directs de la FC et des propriétés aortiques sur la post-charge du ventricule gauche.

Figure 23. Modification de la pression centrale en réponse à une diminution de la fréquence cardiaque. T0 : début de l'onde incidente ; T1 : temps de retour de l'onde réfléchie à l'aorte ; T2 : fin de la durée d'éjection aortique. D'après [172].



3) Effet de la compliance aortique sur la fonction ventriculaire gauche

Des travaux ont démontrés que la rigidité de l'arbre artériel apparaissait de façon conjointe avec la perte de compliance et le remodelage cardiaque [173]. Cette perte de compliance évoluant en parallèle entre le cœur et les vaisseaux a potentiellement des implications majeures puisqu'elle limite d'une part les réserves de l'arbre artérielle (réponse hypertensive excessive à l'effort) mais également la fonction cardiaque en raison de l'augmentation de la post-charge en présence d'une fonction diastolique déjà altérée (augmentation des pressions de remplissage VG) [174]. Cette interaction délétère souligne l'importance d'évaluer les deux composants du système cœur-vaisseaux pour mieux comprendre ces effets pronostiques à terme.

Dans le contexte du RA il a été démontré l'effet direct de la pression aortique sur l'hémodynamique transvalvulaire immédiate. Une élévation de la PA induit une diminution du gradient transvalvulaire aortique moyen et une augmentation de l'orifice fonctionnel [175]. Dans des conditions d'élévation de pressions systémiques, un RA peut donc être sous-estimé. La perte de la compliance aortique (évaluée par le ratio volume d'éjection systolique / pression pulsée) chez les patients porteurs d'un RA augmente la prévalence de la dysfonction diastolique et systolique VG [176]. La sévérité de l'obstacle valvulaire n'est donc pas le seul déterminant de la fonction VG. La double post-charge induite à la fois par le RA et également par la compliance de l'arbre aortique peut être évaluée par une impédance valvulo-artérielle selon la formule pression systolique VG (PAS + gradient moyen transvalvulaire) / volume d'éjection systolique [176]. Cette impédance valvulo-artérielle est un index global qui est un facteur de mauvais pronostic chez les patients porteurs d'un RA opéré ou non [177]. On peut supposer que chez patients âgés candidats à un RVAP, la perte de la compliance aortique est fréquente et qu'elle peut influencer de façon majoritaire le pronostic des patients à la levée de l'obstacle valvulaire. La valvulopathie induit également des remodelages structurels intramyocardique et particulièrement de la fibrose dont la présence est un facteur de mauvais pronostic avec apparition de résurgence d'insuffisance cardiaque malgré le remplacement valvulaire [178, 179].

L'objet de cette partie est d'évaluer quelles sont les interactions pronostiques entre le cœur et les vaisseaux. Le premier article va tester l'hypothèse que le remodelage aortique

à un effet sur la valeur pronostique de la FC chez le patient hypertendu et le second, les conséquences des calcifications aortiques comme indice de perte de la compliance aortique sur le pronostic cardiaque des patients dans les suites d'un RVAP.

4) Effet de la fréquence cardiaque en présence de l'athérome aortique

Courand PY, Milon H, Gustin MP, Froment A, Bricca G, Lantelme P. Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension. J Hypertens 2013 ;31 :484-91 [7].

Rationnel de l'étude :

La fréquence cardiaque (FC) est reconnue comme un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire et comme une cible thérapeutique en présence de cardiopathie notamment en cas d'insuffisance cardiaque [180-182]. Dans le domaine de l'HTA, la place de la FC dans la prise en charge du patient est peu établie et reste matière à débat. Quelques études épidémiologiques ont démontré la valeur pronostique de la FC chez les patients hypertendus [183-186]. Cependant les essais thérapeutiques comparant les agents bradycardisants (principalement les bêta-bloquants) aux traitements n'influant pas sur la FC n'ont jamais démontré de différence concernant les événements cardio-vasculaires [187-191]. Dans une méta-régression, Bangalore et coll. montrent à l'inverse qu'une FC basse est associée à un pronostic cardiovasculaire péjoratif [192].

Dans l'HTA, l'augmentation de la FC peut être induite par différents mécanismes comme une insuffisance cardiaque, une rigidité artérielle, une activation sympathique ou une participation psychique. La valeur pronostique de la FC dans l'HTA pourrait donc être différente selon le mécanisme qui en induit l'élévation et le statut cardiovasculaire sous-jacent. Ce point est connu en cas d'atteinte cardiaque mais n'a jamais été exploré en cas de d'atteinte vasculaire [193, 194].

L'objectif de cette étude est d'analyser l'effet de l'atteinte vasculaire sur la valeur pronostique de la FC chez les patients hypertendus.

Matériels et méthodes :

Les patients exclus étaient ceux traités par des digitaliques ou des bêtabloquants la semaine précédant le bilan. Ceux présentant une fibrillation auriculaire ou des extrasystoles fréquentes ainsi que ceux ayant une HTA secondaire ont également été exclus de l'analyse. Finalement 1204 patients avec une fréquence cardiaque clinique disponible ont été inclus dans notre analyse.

La FC a été évaluée à l'admission par palpation du pouls radial en position couchée pendant 30 secondes à 1 minutes et retranscrite en battements par minutes (BPM). L'HVG électrique a été définie par un index de Sokolow $>3,5$ mV. Une analyse biologique à jeûn comportait un ionogramme sanguin, une créatininémie, une glycémie et une mesure du cholestérol total. Un fond d'œil droit était également réalisé chez chaque patient.

Facteurs potentiels modifiant l'effet de la fréquence cardiaque

L'atteinte aortique était décrite par la présence de calcifications, des plaques d'athérome, des sténoses et des anévrysmes. En fonction de ces anomalies, les patients étaient regroupés en 4 catégories d'athérosclérose (ATS₄) : 0 si absent, 1 si modéré (quelques plaques ou calcifications), 2 si moyenne (nombreuses calcifications ou plaques) et 3 si sévère (sténoses ou anévrysmes). Un score simplifié en 2 catégories (ATS₂) a été également utilisé : 0 si ATS₄ = 0 et 1 si ATS₄ = 1, 2 ou 3.

L'atteinte microvasculaire était définie par une rétinopathie hypertensive au fond d'œil. A partir de la classification de Scheie, un signe de vasospasme a été utilisé correspondant à la somme des calibres artériolaires [195, 196]. Les patients ont été classés en quartile de calibres artériolaires (rétrécissement artériolaire le plus sévère dans le 4^{ème} quartile). La variable a été séparée en atteinte microvasculaire absente (quartiles 1 à 3) et atteinte microvasculaire présente (quartile 4).

La présence d'une atteinte cardiaque était définie par un antécédent d'insuffisance cardiaque (signes cliniques ou radiographiques tels qu'une dyspnée, des oedèmes, une cardiomégalie ou une dyspnée) ou de coronaropathie (signes cliniques d'angor ou d'infarctus du myocarde, signes paracliniques tels que des ondes Q à l'ECG).

Le recueil des événements est basé sur le registre des décès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Le critère de jugement était les décès toute cause (cardiovasculaire et non-cardiovasculaire incluant les morts subites) et les décès cardiovasculaires (cérébrovasculaire, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque) selon la classification CépидDC [4].

Concernant la méthode statistique, les outils usuels ont été utilisés pour la comparaison des sous-groupes. La valeur pronostique de la FC a été examinée en premier lieu dans l'ensemble de la cohorte en variable continue et catégorielle selon des tertiles (≤ 71 bpm, 72-81 bpm, ≥ 82 bpm). La survie toute cause et cardiovasculaire a été analysée selon la méthode de Kaplan-Meier (log-rank statistic).

Dans un second temps, les hazard ratio ont été calculés pour la FC dans un modèle de régression de Cox ajusté pour les principaux facteurs de risque cardiovasculaire (âge, genre, PAS, diabète, cholestérol total, tabagisme, index de masse corporelle, traitement anti-hypertenseur, antécédent cardiovasculaire et MDRD). Les hazard ratio ont été de nouveau calculés en fonction de la présence ou non d'une cardiopathie, d'un athérome aortique, d'une HVG électrique ou d'une atteinte microvasculaire. Les interactions ont été testées pour tous ces sous-groupes.

Le seuil de significativité statistique était atteint si $P < 0.05$, sauf pour tester les interactions sur l'âge et l'ATS pour lesquelles nous avons retenues un seuil à 0,10. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS 20.0.0 (SPSS, Chicago, IL) et STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX).

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

La cohorte est caractérisée par des niveaux de PA relativement élevée (grade 2) qui diffèrent de quelques mm Hg selon les tertiles de FC (Tableau 11). Dans le tertile de FC le plus élevé le profil de risque apparaît plus péjoratif. 46,3% des patients étaient au moins traités par un anti-hypertenseur : parmi lesquels 38,6% étaient traités par un diurétique thiazidique, 14,1% par un antialdostérone et 22,8% par un anti-hypertenseur central. Les patients ayant eu une aortographie étaient relativement comparables à l'ensemble de la cohorte (données supplémentaires de l'article).

Quand la FC obtenue par ECG était disponible (N=823), sa valeur était proche de la FC clinique et les deux variables étaient bien corrélées entre-elles ($74,8 \pm 14,0$ vs. $77,7 \pm 12,7$ BPM, respectivement, $r=0,75$, $p<0.001$). Les corrélations et les reproductibilités sont disponibles dans les données supplémentaires de l'article. Environ 80% des patients appartenant au 3^{ème} tertile déterminé par la FC clinique étaient également classés dans le 3^{ème} tertile déterminé par l'ECG.

Après une médiane de suivi de 27,0 ans (0,02 à 34,9 ans), il a été observé 670 décès : 356 de causes cardiovasculaires, 125 de cancers, 33 morts violentes et 156 de causes imprécises.

Tableau 11. Caractéristiques initiales de la cohorte et des groupes selon les tertiles de fréquence cardiaque.

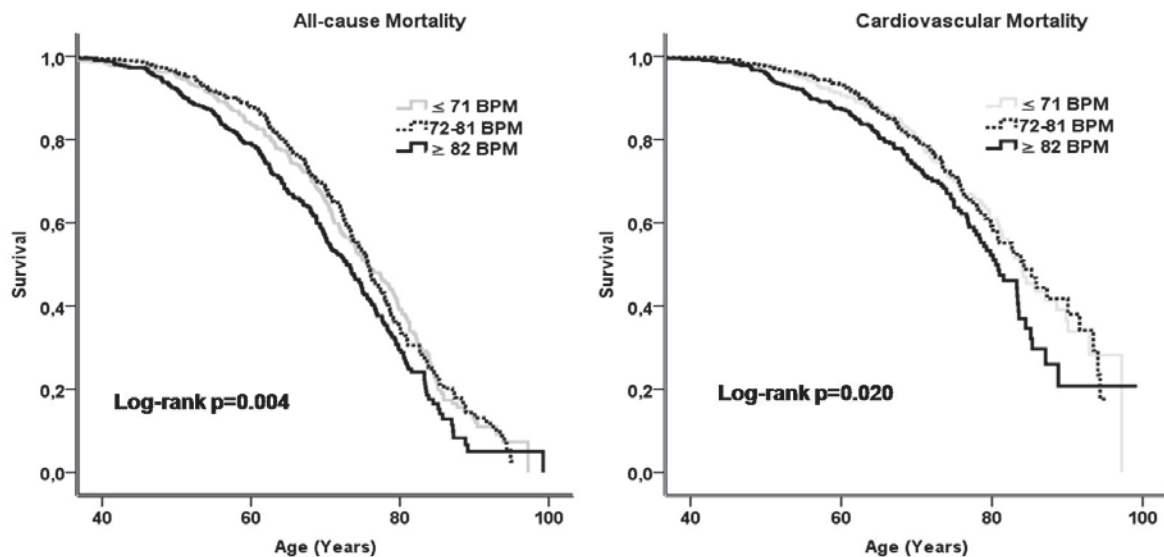
Caractéristiques	Tous N=1204	1 ^{er} tertile N=340	2 ^{ème} tertile N=458	3 ^{ème} tertile N=406	p
<i>Démographiques</i>					
Age (Années)	45.0 ± 13.4	46.8 ± 13.1	44.6 ± 13.5	43.8 ± 13.3	0.006
Ratio femme/homme	38.5 / 61.5	30.3 / 69.7	41.0 / 59.0	42.3 / 57.7	0.001
Tabagisme (%)	48.7	54.1	47.3	44.3	0.033
IMC (kg/m ²)	25.0 (22.6-27.8)	25.4 (23.0-27.7)	25.1 (22.7-27.9)	24.5 (22.1-27.8)	0.257
<i>Cardiaques</i>					
FC (bpm)	77.7 ± 12.7	63.2 ± 5.2	76.2 ± 3.3	91.7 ± 8.2	-
PAS (mm Hg)	172 (155-195)	172 (157-192)	170 (155-195)	177 (156-202)	0.032
PAD (mm Hg)	103.6 ± 19.7	100.9 ± 18.6	103.0 ± 18.0	106.5 ± 22.1	<0.001
PP (mm Hg)	70 (60-87)	72 (60-87)	70 (60-85)	72 (60-87)	0.389
<i>Antécédents</i>					
Diabète (%)	13.3	9.8	13.2	19.2	0.001
IC (%)	6.1	5.2	3.9	9.1	0.005
Coronaropathie *(%)	5.6	5.5	5.5	5.9	0.835
AOMI (%)	1.8	1.5	2.0	2.0	0.845
AVC (%)	9.1	11.5	7.6	8.9	0.174
Antihypertenseur (%)	46.3	49.4	44.7	45.3	0.383
<i>Biologiques</i>					
MDRD (mL/min)	84 (69-100)	82 (67-98)	87 (72-100)	84 (68-102)	0.225
Cholestérol total (g/L)	2.2 (1.9-2.5)	2.2 (2.0-2.5)	2.2 (1.9-2.5)	2.2 (2.0-2.4)	0.258

En l'absence d'indications spécifiques, les données sont exprimées en moyenne ± déviations standard ou médiane (distance interquartile). IMC : index de masse corporelle, FC : fréquence cardiaque, bpm : battements par minute, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PP : pression pulsée, IC : insuffisance cardiaque, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral, MDRD : Modification Diet in Renal Disease formula. * à l'exception de ceux ayant une insuffisance cardiaque. Valeur de P pour la comparaison des tertiles.

Valeur pronostique de la FC sur l'ensemble de la période de suivi

Comme démontré dans la figure 24, la survie des 2 tertiles les plus bas est superposable et plus élevée que celle du 3^{ème} tertile (p=0,004 pour la mortalité toute cause et p=0,020 pour la mortalité cardio-vasculaire). Pour cette raison au cours des analyses suivantes, les deux tertiles de FC les plus basses ont été groupés et comparés au 3^{ème} ce qui conduit à 2 groupes : FC <82 BPM vs. ≥82 BPM.

Figure 24. Courbes de survies selon les tertiles de fréquence cardiaque (N=1204, bpm=battements par minutes, ajusté sur l'âge, la survie est indiquée à partir de la date de naissance)



	Years	Start	40	60	80
Number of patients at risk	≤ 71 BPM	340	335	249	70
	72-81 BPM	458	454	340	62
	≥ 82 BPM	406	400	263	46

Le tableau 12 récapitule les hazard ratios de FC selon une analyse continue ou dichotomique dans un modèle de Cox ajusté. En tant que variable continue, une augmentation de 10 BPM est associée à une augmentation de l'ordre de 10% de mortalité toute cause et cardiovasculaire. La FC est également pronostique de la mortalité non cardiovasculaire. Dans le sous-groupe avec $FC \geq 82$ BPM, il existe un sur-risque significatif de mortalité toute cause et cardiovasculaire (hazard ratio 1,39 ; intervalle de confiance à 95% 1,18-1,64 ; $p < 0,001$ et hazard ratio 1,37 ; intervalle de confiance à 95% 1,09-1,72 ; $p = 0,006$ respectivement).

Tableau 12. Hazard ratios ajustés [intervalle de confiance à 95%] pour la fréquence cardiaque sur la prédiction de la mortalité toute cause et cardiovasculaire durant 3 durées de suivi.

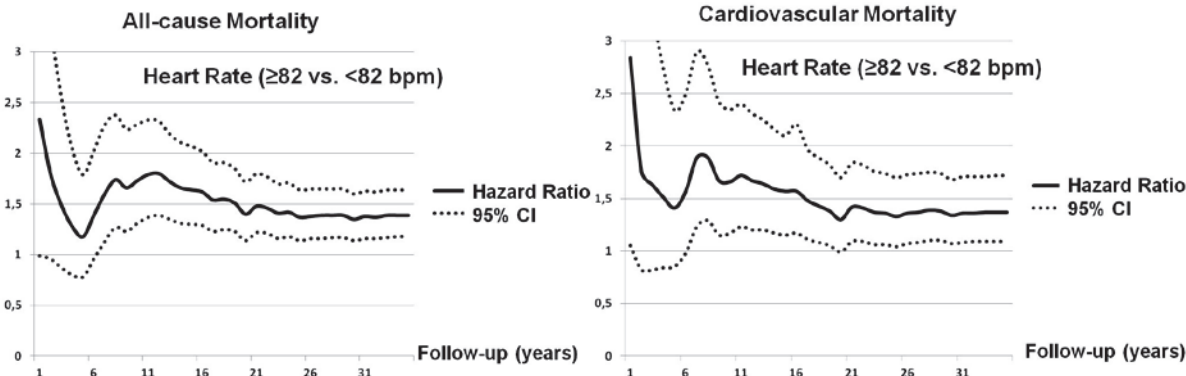
Pronostic	FC en variable continue		FC en variable catégorielle	
	pour 10 bpm de plus de FC	P value	FC≥82 vs. FC<82 bpm	P value
<i>Suivi de 35 ans</i>				
<i>Tous les patients (N=1204)</i>				
Mortalité toute cause	1.12 [1.06-1.19]	<0.001	1.39 [1.18-1.64]	<0.001
Mortalité CV	1.10 [1.02-1.20]	0.020	1.37 [1.09-1.72]	0.006
Mortalité non CV	1.13 [1.03-1.24]	0.008	1.40 [1.09-1.78]	0.008
<i>Suivi de 0 à 15 ans</i>				
<i>Tous les patients (N=1204)</i>				
Mortalité toute cause	1.18 [1.09-1.28]	<0.001	1.64 [1.30-2.07]	<0.001
Mortalité CV	1.11 [1.00-1.20]	0.055	1.56 [1.15-2.10]	0.004
Mortalité non CV	1.30 [1.13-1.48]	<0.001	1.77 [1.23-2.55]	0.002
<i>Suivi de 15 à 30 ans</i>				
<i>Tous les patients (N=876)</i>				
Mortalité toute cause	1.06 [0.97-1.16]	0.222	1.17 [0.92-1.49]	0.206
Mortalité CV	1.09 [0.96-1.24]	0.198	1.17 [0.82-1.67]	0.377
Mortalité non CV	1.01 [0.88-1.15]	0.927	1.09 [0.76-1.55]	0.647

FC : fréquence cardiaque ; bpm : battements par minutes ; CV : cardiovasculaire ; modèle de Cox pour estimer la valeur pronostique de la FC soit en variable continue soit en variable catégorielle en terme de mortalité toute cause, cardiovasculaire et non cardiovasculaire, ajustée pour l'âge, le genre, la pression artérielle systolique, le diabète, le cholestérol total, le tabagisme, une pathologie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronaropathie), fonction rénale et index de masse corporelle.

Cette association était maintenue après ajustement pour les anti-hypertenseurs centraux : mortalité toute cause hazard ratio 1,39 ; intervalle de confiance à 95% 1,18-1,64 ; et cardio-vasculaire hazard ratio 1,37 ; intervalle de confiance à 95% 1,10-1,72. Les hazard ratios étaient également comparables chez les hommes et les femmes (données supplémentaires de l'article). De plus une analyse de sensibilité excluant les patients décédés au cours des deux premières années de suivi ne modifiait pas les résultats (données non présentées).

La figure 25 montre la variation des hazard ratio de FC (FC <82 BPM vs. ≥82 BPM) au cours du temps, années par années. Ils ont tendance à diminuer à partir de 15 ans que ce soit pour la mortalité toute cause ou cardiovasculaire. En particulier, si l'on sépare le suivi en deux périodes de 15 ans (0-15 ans et 15-30 ans), on confirme la valeur pronostique de la FC essentiellement au cours des 15 premières années de suivi (Tableau 12). Ainsi la valeur de 15 ans a été jugée comme optimale pour la suite de l'analyse selon les sous-groupes d'atteinte cardiaque ou vasculaire.

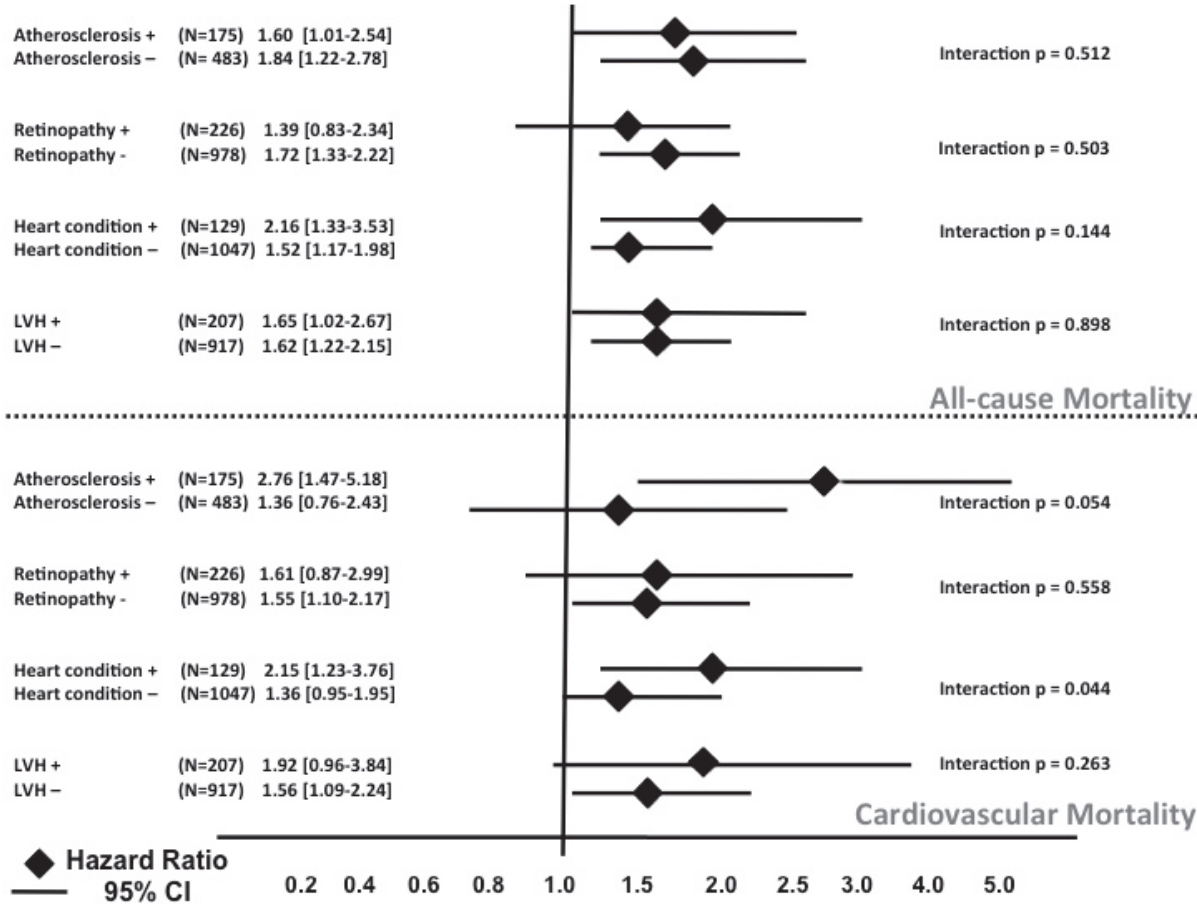
Figure 25. Evolution de la valeur prédictive de la fréquence cardiaque pour chaque année de suivi. Représentation des hazard ratio pour une fréquence cardiaque (<82 BPM vs. ≥82 BPM) estimés par un modèle de Cox ajusté pour l'âge, le genre, la pression artérielle systolique, le diabète, le cholestérol total, le tabagisme, une cardiopathie (insuffisance cardiaque ou coronaropathie), fonction rénale et index de masse corporelle. 95% CI, intervalle de confiance à 95% ; bpm, battements par minutes.



Influence de l'atteinte vasculaire et cardiaque sur la valeur pronostique de la FC

La figure 26 montre l'association entre la FC et la mortalité selon les atteintes vasculaires et cardiaques après 15 ans de suivi. La présence d'un athérome aortique augmente nettement la valeur pronostique de la FC pour la mortalité cardiovasculaire que ce soit en variable catégorielle ou continue (pour une augmentation de 10 BPM en présence d'un athérome aortique hazard ratio 1,42 ; intervalle de confiance à 95% 1,09-1,84 et en absence d'athérome aortique hazard ratio 1,05 ; intervalle de confiance à 95% 0,85-1,29 ; p d'interaction 0,046). A l'inverse aucune interaction n'a été observée en présence de rétinopathie hypertensive pour prédire la mortalité cardiovasculaire. Quand la PP a été utilisée comme marqueur indirect de rigidité artérielle, nous n'avons pas observé non plus d'interaction (données non présentées). Comme attendu, la présence d'une atteinte cardiaque augmente la valeur pronostique de la FC pour la mortalité cardiovasculaire (figure 26). Une tendance similaire est observée en présence d'une HVG électrique. Aucune interaction n'a été observée pour la mortalité toute cause en présence d'une atteinte cardiaque ou vasculaire (figure 26).

Figure 26. Valeur prédictive de la fréquence cardiaque en tant que variable catégorielle (≥ 82 vs. < 82 bpm) en fonction des facteurs confondants (15 ans de suivi). Le modèle de Cox est ajusté pour l'âge, le genre, la pression artérielle systolique, diabète, cholestérol total, tabagisme, fonction rénale et index de masse corporelle. 4 facteurs confondants sont analysés : l'athérosclérose aortique (présent (+) vs. Absent (-)) l'atteinte microvasculaire (rétinopathie présente (+) vs. Absente (-)), la cardiopathie (présente (+) vs. Absente (-)) et l'hypertrophie ventriculaire gauche (LVH, présente (+) vs. Absente (-)). CI : intervalle de confiance.



Discussion

Ce travail démontre pour la première fois le rôle majeur d'une atteinte vasculaire sur la valeur pronostique de la FC dans l'HTA. Cela pourrait suggérer un bénéfice clinique de ralentir la FC dans cette condition spécifique.

La valeur pronostique de la FC de repos a été démontrée dans la population générale [186, 197, 198], en cas de coronaropathie [199-201] et d'insuffisance cardiaque [180, 181]. Dans l'HTA, seulement 5 études ont testé à présent la relation entre FC et mortalité avec des durées de suivi variables allant de 2 à 36 ans [183, 185-7, 202]. Dans l'ensemble, 4 d'entre elles [183, 186, 187, 202] ont confirmé la forte association entre une FC élevée et la mortalité toute cause après ajustement pour les facteurs de risque usuels (hazard ratio 2,0 ; IC à 95% 1,5-2,6 pour une augmentation de 40 BPM dans l'étude de Framingham [183] et hazard ratio à 1,9 ; IC à 95% 1,3-2,7 pour la comparaison du quintile le plus élevé vs. les 4 autres dans l'étude Syst-Eur [186]). Dans une étude, l'association avec la mortalité non cardio-vasculaire paraissait plus importante [202]. Nos résultats démontrent également ce lien entre une FC élevée et la mortalité toute cause et non cardiovasculaire. Cependant la différence préalablement rapportée selon le genre [187] n'a pas été retrouvée dans notre travail. Il faut souligner que notre cohorte comporte uniquement des patients non traités par des traitements bradycardisants évitant un biais qui n'a pas été pris en compte dans la plupart des études précédentes [183, 185, 187]. Nous n'avons pas exclu de notre cohorte les patients traités par des anti-hypertenseurs centraux qui réduisent le tonus sympathique puisque leur effet sur la baisse de FC paraît négligeable [203]. De plus l'ajustement statistique sur ce traitement ne modifie pas notre analyse multivariée. La limite de notre 3^{ème} tertile (≥ 82 BPM) qui est associé à une augmentation de mortalité est proche de ceux rapportés précédemment de l'ordre de 80 BPM [186, 187]. Dans l'ensemble, la première partie de notre étude tend à confirmer les données obtenues dans les quelques études ayant démontrées dans l'HTA la valeur prédictive de la FC pour la mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire.

Il est probable que la valeur pronostique de la FC en terme de mortalité non cardio-vasculaire est liée à une hérédité, une condition physique particulière ou un état général altéré. A l'inverse pour la mortalité cardio-vasculaire, nous pouvons supposer que ce sont les

lésions du système cardio-vasculaire sous-jacent qui portent la valeur pronostique de la FC. Notre étude a testé cette hypothèse et montre le rôle majeur des lésions cardiaques et vasculaires. En accord avec la littérature, notre travail démontre l'interaction majeure de l'insuffisance cardiaque ou de la coronaropathie sur la valeur pronostique de la FC [193, 194]. Nous démontrons également une tendance proche avec l'HVG électrique. De façon plus importante, nous démontrons pour la première fois que la présence d'une atteinte vasculaire amplifie la valeur pronostique de la FC. Pour cela nous avons utilisé la présence de l'ATS évaluée par un score réalisé à partir d'une aortographie. Cette technique se rapproche de l'évaluation des calcifications aortiques par TDM, marqueur direct de l'atteinte vasculaire qui est bien corrélée avec la rigidité artérielle [204]. Jusqu'à présent une seule étude avait testé cette hypothèse en utilisant chez des patients hypertendus et normotendus la PP [187]. Dans notre étude nous n'avons pas démontré d'interaction entre la FC et la PP concernant le pronostic des patients. Il faut noter que le principal déterminant de la PP est le volume d'éjection systolique qui dépend également de la fonction systolique du VG [205]. Il a été notamment démontré que la dysfonction systolique du VG peut interagir sur la valeur pronostique de la PP [206]. De la même façon, elle pourrait modifier l'interaction entre la PP et la valeur pronostique de la FC. Malheureusement, la fonction systolique VG n'était pas disponible dans notre cohorte. Cependant, nous pouvons supposer qu'un score direct de lésions aortiques reflète mieux les lésions vasculaires que la PP.

Comme l'athérosclérose est une maladie diffuse, une augmentation de la prévalence de coronaropathie parmi les patients présentant un athérome aortique est très probable et pourrait être une cause importante de décès [207]. L'importante valeur pronostique de la FC lorsqu'elle est associée à l'athérosclérose aortique peut avoir deux explications. Nabel et coll. [208] ont démontré chez l'homme qu'une augmentation de FC induite par une stimulation atriale augmentait le diamètre et le débit dans une artère coronaire angiographiquement normale, alors qu'elle induit un rétrécissement paradoxal chez les patients présentant un athérome coronaire sténosant. De plus les contraintes hémodynamiques associées à une FC de repos élevée (>80 BPM) pourrait également jouer un rôle dans la pathogénèse de la rupture de plaque d'athérome coronaire chez l'homme [209]. La seconde explication serait que la FC aurait un effet direct sur la progression de la rigidité artérielle par augmentation du stress mécanique [210]. En effet, la rigidité artérielle

est une atteinte d'organe cible infraclinique bien définie qui prédit les événements cardiovasculaires [134].

L'intérêt de diminuer la FC dépend du contexte clinique [211]. Dans l'ensemble, concernant l'HTA, les essais cliniques comparant les bêtabloquants aux traitements non bradycardisant n'ont pas réussi à démontrer la supériorité des premiers [187-191]. De plus l'essai ASCOT a démontré que les patients traités en première intention par un bêtabloquant avaient un moins bon pronostic cardio-vasculaire [188] et ce quelque soit la FC de repos initiale [212]. Ainsi, chez les patients hypertendus sans cardiopathie, la baisse de la FC ne semble pas apporter un avantage en terme de pronostic. Les recommandations britanniques récentes ont d'ailleurs retiré les bêtabloquants des traitements anti-hypertenseur de première intention ce qui suppose qu'en principe il ne faut pas ralentir la FC des patients hypertendus. Ce point ne s'applique pas cependant aux patients hypertendus présentant une cardiopathie manifeste (insuffisance cardiaque ou coronaropathie) [193, 201]. Nous supposons qu'une aorte pathologique, soit par augmentation de sa rigidité artérielle ou par la présence d'athérosclérose, est également une condition qui rend la FC particulièrement péjorative. Nous n'avons pas la réponse actuellement pour un bénéfice clinique de diminuer la FC dans cette condition spécifique.

Limites

Une des limites de notre travail est que la FC a été mesurée une seule fois par la méthode palpatoire. Cette méthode qui est proche de la pratique clinique, ne permet pas d'évaluer les fluctuations quotidiennes de FC. Cependant, notre analyse a utilisé des tertiles de FC de repos et a montré une augmentation du risque seulement chez les patients ayant une FC supérieure à 82 BPM. Nous supposons que les fluctuations quotidiennes de FC n'auraient pas influencé de façon majeure la classification des patients. En effet dans le sous-groupe de patients disposant d'une mesure de la FC ECG, 80% des patients étaient classés dans le même tertile. De plus, il est important d'insister sur le fait que dans notre étude nous n'avons pas de données concernant les événements cardio-vasculaires non létaux, les changements de traitement et de FC au cours du suivi.

Perspectives

Pour conclure, la FC a une valeur pronostique dans l'HTA pour la mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire. Concernant la mortalité cardiovasculaire, il faut noter une interaction majeure des conditions cardiaques et vasculaires ; de ce fait si ces lésions sont absentes la FC ne présente plus d'élément pronostique évident. Cet élément va dans le sens que la baisse de la FC chez la plupart des hypertendus est probablement sans intérêt sur le pronostiques cardio-vasculaire. Cependant une FC de repos élevée chez un patient hypertendu doit attirer l'attention et conduire à un screening cardiovasculaire (ECG, ETT, épreuve d'effort, dosage des peptides natriurétiques, vitesse de l'onde de pouls) pour ne pas méconnaître la présence d'une atteinte sous-jacente. En cas d'atteinte cardiaque, ralentir la FC avec un bêtabloquant reste une attitude consensuelle. Dans les autres situations, le seul élément probablement qui pourrait avoir un effet sur le pronostic serait de favoriser l'activité physique de nos patients ayant une FC de repos élevée.

5) Conséquences du remodelage aortique après un remplacement valvulaire aortique percutané

Harbaoui B, Courand PY, Charles P, Dauphin R, Boussel L, Jegaden O, Dubreuil O, De Gevigney G, Lantelme P. Aortic calcifications present the next challenge after TAVR. J Am Coll Cardiol 2015 ;65 :1058-1060 [7].

Rationnel de l'étude :

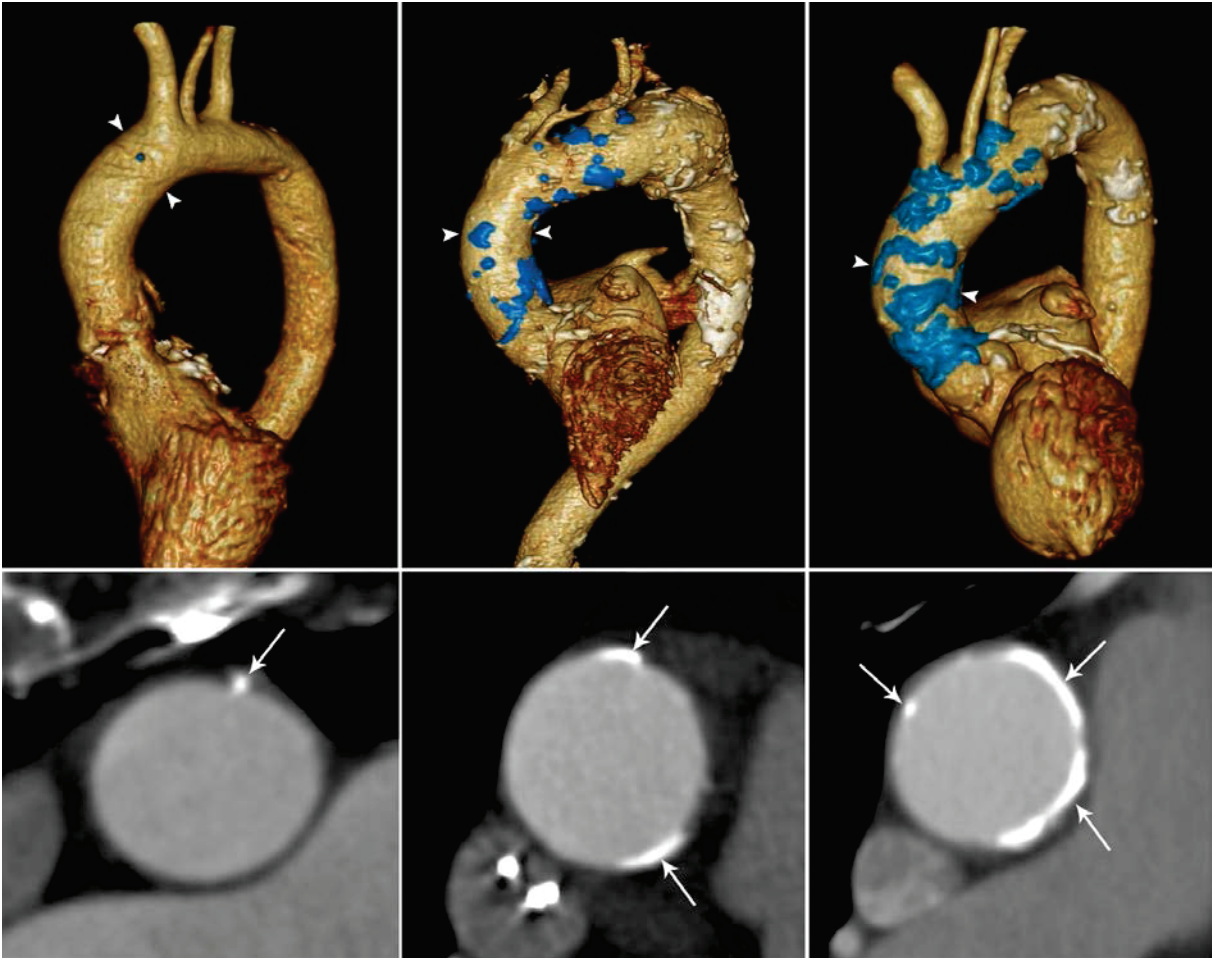
En présence d'un RA, le VG fait face à une double contrainte : la post-charge valvulaire (le RA lui-même) et la post-charge artérielle (l'aorte) [213]. Le RVAP est devenu une technique efficace, représentant une alternative à la chirurgie cardiaque conventionnelle chez les patients présentant une contre-indication spécifique ou à haut risque opératoire [214]. Les patients référés à un RVAP sont généralement âgés, ce qui implique que leur aorte présente souvent un remodelage marqué rendant la composante artérielle de la post-charge probablement importante. L'impact du remodelage aortique sur le pronostic des patients dans les suites d'un RVAP n'a jamais été évalué.

Matériels et méthodes :

L'effet des calcifications aortiques de l'aorte ascendante mesurées par TDM a été déterminé sur un critère composite comportant la mortalité cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et mort subite) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans les suites d'un RAVP avec la valve Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie) chez 127 patients consécutifs. Les patients ont donné leur consentement écrit et l'étude a reçu l'accord du comité d'éthique.

Les images ont été obtenues à l'aide d'un TDM à 64 hélices (Philips, Healthcare, North Andover, Massachusetts). Les calcifications de l'aorte thoracique ont été individuellement délimitées à partir des sinus de Valsalva jusqu'à la naissance de l'artère sous-clavière gauche en utilisant un outil de segmentation semi-automatique (IntelliSpace Portal, Philips Healthcare) [215]. Pour chaque patient le volume total de calcifications délimitées a été calculé (Figure 27).

Figure 27. Délimitations des calcifications aortiques.



Résultats

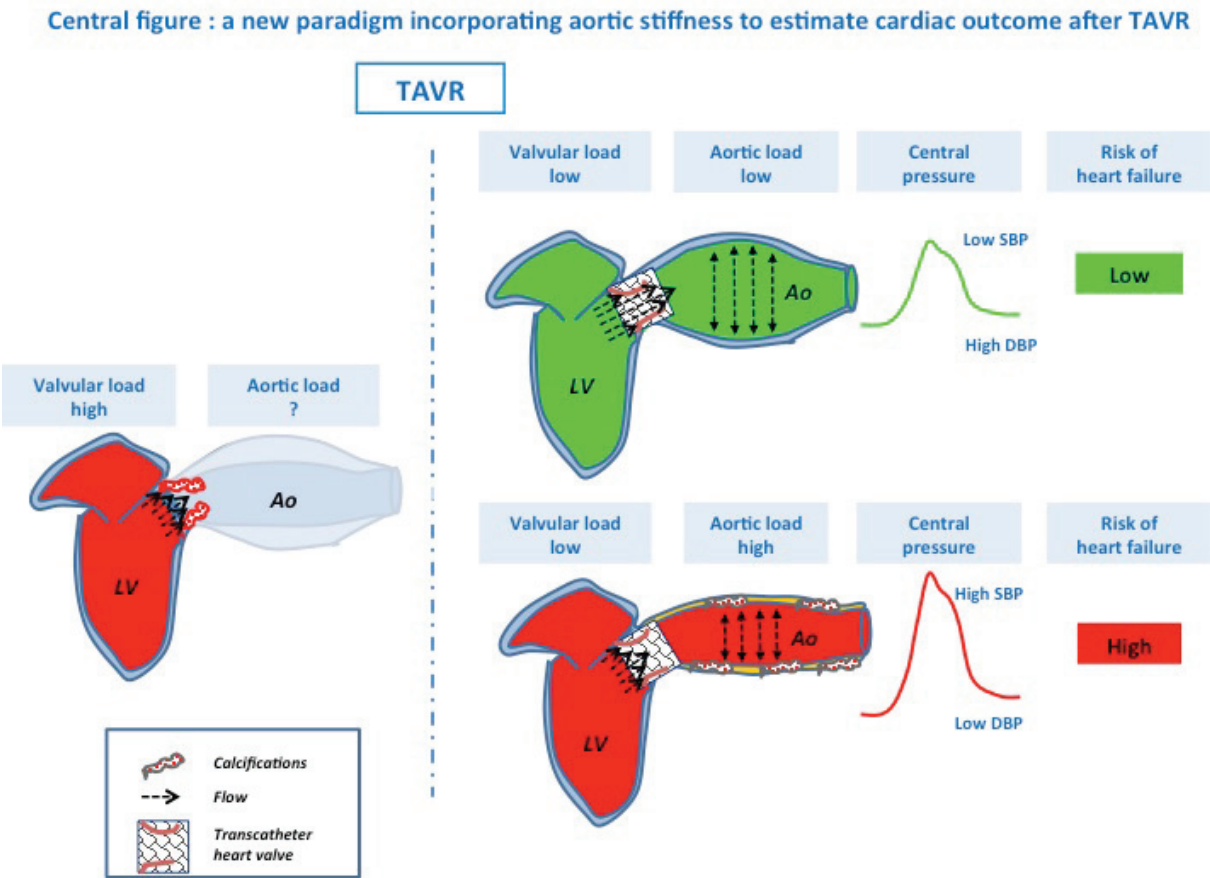
Les calcifications aortiques ont été analysées en variable catégorielle (tertiles) et en variable continue. Les valeurs s'échelonnent de 0 à 21700 mm³. La voie d'abord transapicale, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et un antécédent de pontage aorto-coronaires étaient plus fréquents avec l'augmentation des calcifications aortiques. Par contre, il n'a pas été observé de différence significative entre les tertiles concernant les autres variables notamment l'EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), ou la FEVG. Après un suivi médian de 907 jours (0 à 1912 jours), nous avons observé 24 décès cardiovasculaires (14 insuffisances cardiaques, 1 infarctus du myocarde et 9 morts subites) et 46 hospitalisations pour insuffisance cardiaque conduisant à un total de 54 événements correspondant à notre critère primaire. 7 patients sont décédés durant la première semaine d'une complication péri-procédurale.

Les calcifications aortiques influencent nettement la survenue de notre critère en analyse univariée (tertiles 3 vs. 1 et 2 hazard ratio 2,61 ; intervalle de confiance à 95% 1,31-5,20 ; p=0,006 ; +1 Log de calcifications en continu hazard ratio 1,70 ; intervalle de confiance à 95% 1,15-2,50 ; p=0,007). Les variables confondantes potentielles étaient soit prédictives de notre critère de jugement soit corrélées aux calcifications aortiques. Dans un premier modèle de Cox ajusté pour la voie d'abord, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et l'antécédent de pontage aorto-coronaire (ou la présence d'une coronaropathie), les calcifications aortiques restaient un élément prédictif de notre critère composite (tertiles 3 vs. 1 et 2 hazard ratio 2,50 ; intervalle de confiance à 95% 1,23-5,09 ; p=0,001 ; +1 Log de calcifications en continu hazard ratio 1,70 ; intervalle de confiance à 95% 1,10-2,61 ; p=0,016). Des résultats similaires ont également été observés dans 2 autres modèles de Cox ajustés, le premier pour l'EUROSCORE et le diabète, le second pour les insuffisances aortiques modérées post-procédure et la calcification de l'anneau aortique. Une analyse de sensibilité excluant les événements péri-procéduraux conduisait à des résultats superposables.

Discussion

Cette étude démontre que l'étendue des calcifications aortiques est un puissant élément qui prédit de façon indépendante les événements cardiaques après RVAP. Ce résultat n'est pas la conséquence des infarctus du myocarde (un seul cas reporté dans notre cohorte) mais essentiellement celle de l'insuffisance cardiaque à distance de la période péri-procédurale. De plus un ajustement sur la présence d'une coronaropathie ne change pas nos résultats. Nous supposons donc que le mauvais pronostic observé chez les patients porteurs d'importantes calcifications aortiques est essentiellement la conséquence de la rigidité aortique sur la fonction ventriculaire gauche (Figure 28) [216]. Ce point est probablement d'importance majeure chez les patients traités par RVAP qui ont un important remodelage aortique. Pour le moment, les méthodes pour « dérigidifier » l'aorte sont limitées et les calcifications aortiques doivent être considérées comme un critère de stratification de risque chez les patients pour lesquels un RVAP est indiqué.

Figure 28. Conséquences de la double post-charge sur le ventricule gauche



TAVR : remplacement valvulaire aortique percutané ; Ao : aorte ; LV : ventricule gauche ;
 SBP : pression artérielle systolique ; DBP : pression artérielle diastolique

VI- Conclusion et Perspectives Générales

Perspectives concernant l'hypertrophie ventriculaire gauche

Les recommandations récentes de l'ACC/AHA sur la lecture de l'ECG listent 35 critères d'HVG composés de voltages périphériques, précordiaux ou de l'association des deux. A ceux-ci s'ajoutent des critères spécifiques en présence de bloc de branche droite ou d'HBAG [25]. D'une façon plus pratique, les recommandations Européennes à propos de l'hypertension artérielle mettent en avant 4 index d'HVG électrique : l'index de Sokolow-Lyon ($SV1 + RV5 > 3,5 \text{ mV}$), l'index modifié de Sokolow-Lyon (onde S la plus ample + onde R la plus ample $> 3,5 \text{ mV}$), l'onde R en aVL ($RaVL > 1,1 \text{ mV}$) et le produit de l'index de Cornell ($(RaVL + SV3) * \text{durée des QRS} > 244 \text{ mV} * \text{ms}$) [1]. Parmi ces 4 index, celui de Sokolow-Lyon est le plus utilisé par les médecins bien que sa sensibilité soit particulièrement basse de l'ordre de 30% [86]. A l'inverse, l'index de Cornell ($RaVL + SV3$) et son produit ont démontré une meilleure valeur diagnostique mais leur utilité est limitée par la nécessité d'une correction selon le genre [64,65]. Enfin, le voltage RaVL, un des composants de l'index de Cornell, est un index simple d'HVG, qui n'est pas fréquemment utilisé [27]. Plusieurs travaux récents ont démontrés les avantages de ce dernier index, particulièrement sa bonne performance pour la détection de l'HVG qui en ferait un bon outil en pratique clinique quotidienne [5, 57, 58, 60].

La première force de cet index, contribuant également à sa bonne performance, est son excellente reproductibilité inter-observateur et une faible variabilité entre deux ECG réalisés consécutivement en comparaison des autres index (SV3, Sokolow-Lyon et Cornell) [58]. Cet élément est probablement lié à l'absence de dérivations précordiales, qui est une source certaine de variabilité notamment chez les femmes.

Le deuxième intérêt de RaVL est la stabilité de son seuil optimal à 1,0 mV pour détecter une HVG comme démontré récemment en IRM cardiaque [57]. Ce seuil a été observé dans cette étude indépendamment du genre, de l'index de masse corporelle, de l'antécédent d'infarctus du myocarde, de l'ethnie et des troubles de conduction. En utilisant ce seuil, plus de 80% des patients sans antécédents d'infarctus du myocarde était bien classés en fonction de la MVG évaluée en IRM. De façon intéressante pour un index d'HVG

électrique, RaVL présente également une bonne sensibilité pour éliminer l'HVG pour un seuil inférieur à 0,5 mV [57]. La zone grise se situe entre 0,5 et 1,0 mV qui pourrait être une indication à réaliser une échocardiographie transthoracique pour améliorer la classification des patients situés entre ces valeurs [61]. Il faut également préciser que d'autres études ont rapporté sur des données échocardiographiques des seuils de RaVL plus bas de l'ordre de 0,6 mV [5, 58, 59]. Ce seuil plus bas était associé à une meilleure sensibilité mais une plus faible spécificité.

Le troisième élément favorable de RaVL est sa valeur pronostique qui a été démontrée dans 3 travaux récents [5, 58, 60]. En 2009, Verdecchia et coll. démontrent la valeur indépendante de RaVL pour prédire les événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients hypertendus sans signe d'HVG électrique (absence de strain typique ou index de Cornell négatif) [60]. Le seuil optimal obtenu était de 5,7 mm. Quelques années plus tard, ces données sont confirmées dans la cohorte de Bordeaux [58]. Le seuil optimal obtenu est de 4,0 mm. RaVL offre une meilleure prédiction des événements cardiovasculaires que l'index de Sokolow-Lyon et de Cornell. Notre étude concernant la cohorte lyonnaise OLD-HTA démontre des résultats concordants. RaVL est un facteur indépendant de mortalité cardiovasculaire ou toute cause avec des seuils respectifs à 6,0 et 8,0 mm respectivement [5]. Après exclusion tour à tour des patients présentant un index positif de Sokolow-Lyon ou de Cornell ou du produit de Cornell, les résultats restaient significatifs, traduisant que RaVL était toujours capable d'identifier les patients à haut risque cardiovasculaire quand les autres index plus compliqués n'en avaient pas la capacité.

Le choix d'un seuil élevé >10 mm permet une excellente spécificité de 90% pour prédire l'HVG et un événement cardiovasculaire. Cependant cette situation n'est observée que chez 10% des patients hypertendus. A l'inverse, un seuil plus bas <6 mm peut être privilégié pour éliminer les patients à bas risque. Entre ces deux valeurs, les médecins ont probablement besoin d'autres méthodes d'imagerie pour stratifier de façon appropriée le risque cardiovasculaire des patients. Pour l'ensemble de ces raisons, RaVL devrait désormais être l'index d'HVG électrique de première intention dans le screening des patients hypertendus.

De plus l'association du NT-proBNP avec l'ECG permet une classification de l'HVG avec une précision au moins égale à celle de l'échocardiographie transthoracique. Il nous

semble intéressant d'essayer de confirmer cette dernière donnée en terme pronostique en comparant l'association ECG/NT-proBNP avec l'échocardiographie transthoracique dans une cohorte récente d'hypertendus. Certaines populations de patients notamment valvulaires n'ont pas pu être exploré dans notre travail pour valider l'onde R en aVL comme un élément diagnostique et pronostique et peut être un élément à vérifier. Sur le lien entre le NT-proBNP et l'HVG, nous n'avons pas étudié les différences selon le type de remodelage (concentrique, hypertrophie excentrique et hypertrophie concentrique), qui pourrait également influencer sa valeur diagnostique et pronostique. Enfin, il serait intéressant de réaliser un suivi prospectif de ces paramètres pour voir si leur régression en cas de traitement anti-hypertenseur est associé à un meilleur contrôle de la pression artérielle voire un pronostic cardiovasculaire plus favorable.

Perspectives concernant l'effet du remodelage aortique

Les données obtenues sur notre variable ATS et son interaction avec la PAD dans la cohorte OLD-HTA, nous ouvrent d'autres perspectives. Elle semble être un bon reflet anatomique de la rigidité aortique sans dépendance à la PA. Ces résultats peuvent laisser penser que chez des patients présentant une HTA systolique isolée dans le cadre d'un remodelage aortique, la baisse de la PAS ne soit pas le seul élément pronostique. On peut imaginer que respecter un certain niveau de PAD sera nécessaire pour permettre une perfusion d'organes correcte (rein, coronaire). Pour répondre à cette hypothèse, il faudrait réaliser un essai clinique chez des patients présentant une HTA systolique et proposer deux types de prise en charge, une ciblée sur un seuil de PAS (<150 mm Hg) et une seconde sur une échelle de PAD à respecter (70-80 mm Hg).

Cette variable nous permettra de questionner d'autres problématiques épidémiologiques dans l'HTA. Quels sont les types d'événements cardiovasculaires prédits spécifiquement par cette atteinte macrovasculaire ? Existe-t-il un rôle pronostique de l'athérome aortique dans la variabilité de la pression artérielle ? La translation pourra à l'avenir se réaliser vers des outils plus modernes dans une cohorte contemporaine de patients hypertendus, notamment les calcifications aortiques pourraient être mesurées en TDM de même que les mouvements pariétaux de l'aorte, l'échographie ou l'IRM pourraient également permettre des analyses physiologiques. Quels sont les segments de l'aorte qui induisent majoritairement la perte de la compliance et l'effet délétère sur le cœur ?

Perspectives concernant l'interaction cœur-vaisseaux

Les éléments pronostiques observés sur l'interaction cœur-vaisseaux en présence d'une FC élevée pourront être vérifiés en substituant l'ATS par la VOP et l'HVG électrique par la MVG en échocardiographie transthoracique pour conforter notre hypothèse. L'élévation de la FC de repos chez le patient hypertendu pourrait être le reflet de la perte de performance du couplage ventriculo-artériel. Une baisse de la FC chez l'hypertendu tout venant ne semble pas avoir d'effet pronostique indépendamment de la baisse de pression artérielle PA. Cependant on peut imaginer qu'en fonction des propriétés de l'arbre artériel, la FC idéale de chaque patient hypertendu est différente. L'hypothèse d'une titration de la FC par un bradycardisant pur de type ivabradine, permettrait d'évaluer les conséquences de différentes cibles de FC sur la pression centrale chez des patients ayant des VOP différentes. La caractérisation du couple ventriculo-artériel chez le patient hypertendu pourrait se poursuivre avec des outils modernes tels que les biomarqueurs. La valeur pronostique et diagnostique du NT-proBNP a été démontrée. On peut se poser également la question qu'il puisse être un indicateur du couplage plus que du remodelage VG. En effet, certains patients porteurs d'HVG gardent des NT-proBNP bas, à l'inverse d'autres sans HVG présentent des augmentations du biomarqueur. Le déséquilibre du couple ventriculo-artériel du patient hypertendu serait-il une cible plus pertinente que l'obtention d'un niveau de pression artérielle ?

Les données obtenues chez les patients traités par un RVAP sont majeures en terme de pronostic puisque les scores chirurgicaux usuels ne sont pas idéalement adaptés. Pour des raisons méthodologiques, nous n'avons pas accès à l'évaluation de l'aorte thoracique ascendante dans la cohorte OLD-HTA. Il est possible que le remodelage aortique à ses différents étages n'ait pas les mêmes implications cliniques. Sur le plan embryologique, l'aorte thoracique ascendante dérive du bulbe cardiaque alors que l'aorte thoracique descendante et l'aorte abdominale naissent du développement de l'aorte dorsale et des arcs aortiques. Leur composition histologique est relativement similaire mais ses différents segments ne supportent pas les mêmes contraintes hémodynamiques. L'analyse segmentaire invasive de la VOP a démontré qu'elle était plus rapide de 2 m/s au niveau de l'aorte abdominale en comparaison de l'aorte thoracique ascendante [217]. La localisation

de la pathologie vasculaire peut avoir un impact clinique. Il a notamment été démontré que l'atteinte vasculaire si elle est située au niveau aorto-iliaque présente un risque cardiovasculaire plus péjoratif qu'en présence d'une atteinte infra-iliaque [218]. Plusieurs éléments restent à explorer dans cette population pour améliorer davantage la prédiction du risque, notamment il nous paraît nécessaire d'évaluer l'impact des calcifications sur les différents segments aortiques (thoracique ascendante, thoracique descendante et abdominale). Une limite potentielle de l'évaluation de l'athérome aortique est qu'il peut également refléter la charge athéromateuse globale du patient et notamment au niveau coronaire. Ce facteur de confusion pourrait favoriser de façon indépendante les événements cardiovasculaires. L'autre élément important serait d'évaluer la synergie délétère entre le statut du VG (HVG, fibrose) par différents outils d'évaluation (ECG, ETT) et celui de l'aorte pour voir si leur prévalence commune est liée et si elle peut impacter davantage le pronostic des patients et peser dans la décision de traiter ou non les patients candidats à un RVAP.

Pour conclure, ce travail de recherche a permis de faire progresser la connaissance sur les deux acteurs du couple cœur-vaisseaux. Sur le cœur, nous avons validé un outil ECG simple d'HVG avec l'IRM cardiaque, l'onde R en aVL. Nous confirmons son rôle pronostique majeur au-delà des autres index d'HVG électrique. Nos données suggèrent également que l'association d'un biomarqueur, le NT-proBNP à l'ECG optimise la classification de l'HVG à un niveau au moins équivalent de celui de l'ETT.

Concernant l'aorte, nos travaux se sont intéressés à un critère morphologique, l'athérome aortique, indépendant de la PA. Les calcifications de l'aorte thoracique ascendante et l'athérome de l'aorte thoracique descendante / abdominale influencent le pronostic cardiovasculaire de nos patients notamment en cas de FC élevée, d'une PAD basse ou dans les suites d'un RVAP.

Références :

- [1]. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- [2]. Asmar R. Blood pressure. Regulation and epidemiology. Standard measures and values. *NephrolTher.* 2007 Jul; 3(4):163-84.
- [3]. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268:336–45.
- [4]. Pavillon G, Laurent F. Certification and classification of cause of death. *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire* 2003; 30–31:134–8.
- [5]. Courand PY, Jenck S, Bricca G, Milon H, Lantelme P. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32:1317–25.
- [6]. Courand PY, Milon H, Bricca G, Khettab F, Lantelme P. Diastolic blood pressure, aortic atheroma, and prognosis in hypertension: new insights into a complex association. *Atherosclerosis* 2014; 233: 300-306.
- [7]. Courand PY, Milon H, Gustin MP, Froment A, Bricca G, Lantelme P. Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension. *J Hypertens* 2013 ;31 :484-91.
- [8]. Kambeez B, Drazner MH, Rothermel BA, Hill JA. Does load-induced ventricular hypertrophy progress to systolic heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H8–H16.
- [9]. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1249-54.
- [10]. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Macca G, Michev I, Salerno M, Fusi V, Leonetti G, Zanchetti A. Impact of blood pressure control on prevalence of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Cardiology* 2000;93:149-54.

- [11]. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95:1464-70.
- [12]. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22:273-80.
- [13]. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995;8:29-33.
- [14]. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left ventricular hypertrophy and obesity : a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens* 2014 ;32 :16-25.
- [15]. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, Cooper RS, Klassen C, Kazi F, Willett D, Victor RG. *Hypertension* 2005;46:124-9.
- [16]. Raman SV. The hypertensive heart. An integrated understanding informed by imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 12;55:91-6.
- [17]. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000 ;140 :848-56.
- [18]. Lonn E, Mathew J, Pogue J, Johnstone D, Danisa K, Bosch J, Baird M, Dagenais G, Sleight P, Yusuf S ; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003 ;10 :420-6.
- [19]. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Pede S, Reboldi GP. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006 ;19 :493-9.
- [20]. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, GRodzicki T, Messerli FH. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014 ; 114 :1049-52.
- [21]. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or stain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and

mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction – A LIFE review. *J Electrocardiol* 2014 ;47 :630-5.

[22]. Gosse P, Cremer A, Vircoulon M, Coulon P, Jan E, Papaioannou G, Yeim S. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. *J Hypertens* 2012; 30:2403–9.

[23]. Greve AM, Gerdts E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Hammer-Hansen S, Kober L, Willenheimer R, Wachtell K. Differences in cardiovascular risk profile between electrocardiographic hypertrophy versus strain in asymptomatic patients with aortic stenosis (from SEAS data). *Am J Cardiol.* 2011;108:541–7.

[24]. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC, Semple S, Zamvar V, White AC, McKillop G, Boon NA, Prasad SK, Mills NL, Newby DE, Dweck MR. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation.* 2014;130:1607-16.

[25]. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:992–1002.

[26]. Gubner RS, Ungerlied HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med.* 1943;72:196 –209.

[27]. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161–86.

[28]. Romhilt DW, Estes EH. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1968;75:752–8.

[29]. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, Phillips MC. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:572–80.

[30]. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage- duration product. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1180–6.

- [31]. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC cardiovascular imaging* 2012 ;5 :837-48.
- [32]. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
- [33]. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V, Sharpe N, Bella JN, de Simone G, Paranicas M, Fishman D, Devereux RB. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study: Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1625–32.
- [34]. Frikha Z, Girerd N, Huttin O, Courand PY, Bozec E, Olivier A, Lamiral Z, Zannad F, Rossignol P. Reproducibility in Echocardiographic Assessment of Diastolic Function in a Population Based Study (The STANISLAS Cohort Study). *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0122336.
- [35]. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1995; 8:221– 8.
- [36]. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, Lai WW, Moodie DS, Sopko G, Schluchter MD, Colan SD. Reliability of multicenter pediatric echocardiographic measurements of left ventricular structure and function: the prospective P(2)C(2) HIV study. *Circulation* 2001;104:310–6.
- [37]. Spratt JC, Leslie SJ, White A, Fenn L, Turnbull C, Northridge DB. Harmonic imaging improves estimation of left ventricular mass. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:107–11.
- [38]. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995 ;92 :835-41.
- [39]. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TSM. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006 :2357-63.
- [40]. Galderisi M, Schiano Lomoriello V, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, Dario Di Minno MN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation

and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives : a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 ;1190-8.

[41]. Childs H, Ma L, Ma M, Clarke J, Cocker M, Green J, Strohm O, Friedrich MG. Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:40.

[42]. Vogel-Claussen J, Finn JP, Gomes AS, Hundley GW, Jerosch-Herold M, Pearson G, Sinha S, Lima JA, Bluemke DA. Left ventricular papillary muscle mass: relationship to left ventricular mass and volumes by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:426 –32.

[43]. Plein S, Bloomer TN, Ridgway JP, Jones TR, Bainbridge GJ, Sivananthan MU. Steady-state free precession magnetic resonance imaging of the heart: comparison with segmented k-space gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;14: 230–6.

[44]. Gandy SJ, Waugh SA, Nicholas RS, Simpson HJ, Milne W, Houston JG. Comparison of the reproducibility of quantitative cardiac left ventricular assessments in healthy volunteers using different MRI scanners: a multicenter simulation. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:359 - 65.

[45]. Gandy SJ, Waugh SA, Nicholas RS, Rajendra N, Martin P, Houston JG. MRI comparison of quantitative left ventricular structure, function and measurement reproducibility in patient cohorts with a range of clinically distinct cardiac conditions. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:627–32.

[46]. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271–8.

[47]. Alfakih K, Reid S, Hall A, Sivananthan MU. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:1223–30.

[48]. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Age and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 438–42.

[49]. Bricca G, Lantelme P. Natriuretic peptides : ready for prime time in hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 ;104 :403-9.

[50]. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL

Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91—7.

[51]. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindbäck J, Stridsberg M, Larsson A, Venge P, Wallentin L. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem* 2004;37:210—6.

[52]. Mouly-Bertin C, Bissery A, Milon H, Dzudie A, Rabilloud M, Bricca G, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide—a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 307—15.

[53]. Andrade H, Morillas P, Castillo J, Roldan J, Mateo I, Agudo P, Quiles J, Bertomeu-Martinez V. Diagnostic accuracy of NT-proBNP compared with electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy of hypertensive origin. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 939—941.

[54]. Pedersen F, Raymond I, Kistorp C, Sandgaard N, Jacobsen P, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events. *J Card Fail* 2005;11:S70—5.

[55]. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006;47:874—80.

[56]. Paget V, Legedz L, Gaudebout N, Girerd N, Bricca G, Milon H, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a powerful predictor of mortality in hypertension. *Hypertension* 2011;57:702—9.

[57]. Courand PY, Grandjean A, Charles P, Paget V, Khettab F, Bricca G, Boussel L, Lantelme P, Harbaoui B. R wave in aVL lead is a robust index of left ventricular hypertrophy : a cardiac MRI study. *Am J Hypertens* 2015.

[58]. Gosse P, Jan E, Coulon P, Cremer A, Papaioannou G, Yeim S. ECG detection of left ventricular hypertrophy: the simpler, the better? *J Hypertens* 2012; 30:990—6.

[59]. Rodrigues SL, Angelo LC, Baldo MP, Dantas EM, Barcelos AM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL:

population-based study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:653–659.

[60]. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, Borgioni C, Gentile G, Reboldi G. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27:1697–704.

[61]. Courand PY, Gaudebout N, Mouly-Bertin C, Thomson V, Fauvel JP, Bricca G, Lantelme P. Biological, electrical and echocardiographic indices versus cardiac magnetic resonance imaging in diagnosing left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2014; 37:444–51.

[62]. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:417–26.

[63]. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, Arheden H. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging* 2009; 9:2.

[64]. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75:565–72.

[65]. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:417–23.

[66]. Missouriis CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:1005–10.

[67]. Erice B, Romero C, Anderiz M, Gorostiaga E, Izquierdo M, Ibanez J. Diagnostic value of different electrocardiographic voltage criteria for hypertrophic cardiomyopathy in young people. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19:356–63.

[68]. Rodriguez-Padial L, Akerström F, Robles-Gamboa C, Andrés J, Ruiz-Baena J. Diagnostic accuracy of left ventricular hypertrophy in patients with myocardial infarction by computer-assisted electrocardiography (ELECTROPRES). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18:170–80.

[69]. Norman JE Jr, Levy D. Improved electrocardiographic detection of echocardiographic

left ventricular hypertrophy: results of a correlated data base approach. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1022–9.

[70]. Nath A, Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left and right ventricular hypertrophy in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1988; 62:126–30.

[71]. Abergel E, Tase M, Menard J, Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 77:739–44.

[72]. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahl.f B; LIFE Study Group. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 2000; 35:13–8.

[73]. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: test performance in relation to definition of hypertrophy and presence of obesity. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:124–31.

[74]. Holt JH Jr, Barnard AC, Kramer JO Jr. A study of the human heart as a multiple dipole source. IV. Left ventricular hypertrophy in the presence of right bundle branch block. *Circulation* 1977; 56:391–4.

[75]. Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, Doherty JE, Baker BJ. Left atrial abnormality as an electrocardiographic criterion for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1983; 52:381–3.

[76]. De Leonardis V, Goldstein SA, Lindsay J Jr. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of complete right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1988; 62:590–3.

[77]. Vandenberg B, Sagar K, Paulsen W, Romhilt D. Electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of complete right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1989; 63:1080–4.

[78]. Baranowski R, Małek L, Prokopowicz D, Spiewak M, Miśko J. Electrocardiographic diagnosis of the left ventricular hypertrophy in patients with left bundle branch block: is it necessary to verify old criteria? *Cardiol J* 2012; 19:591–6.

[79]. Korner PI, Jennings GL. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in

hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:715–23.

[80]. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, Pennell DJ. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension* 2002; 40:673–8.

[81]. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60:560–5.

[82]. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317:787–92.

[83]. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28:284–9.

[84]. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–93.

[85]. Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivananthan M. New gender specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy recalibration against cardiac MRI. *Hypertension* 2004;44:e13.

[86]. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007;335:711.

[87]. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15:361–87.

[88]. Katz J, Milliken MC, Stray-Gundersen J, Buja LM, Parkey RW, Mitchell JH, Peshock RM. Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology* 1988; 169: 495–8.

[89]. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1995; 8: 221–8.

[90]. Myerson SG, Bellenger NG, Pennell DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular imaging resonance. *Hypertension* 2002; 39: 750–5.

- [91]. Morillas P, Castillo J, Nunez D, Guillen S, Maceira A, Rivera M, Bertomeu V. Usefulness of NT-proBNP level for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A cardiac magnetic resonance study. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 972–5.
- [92]. Fradley MG, Larson MG, Cheng S, McCabe E, Coglianese E, Shah RV, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2011; 108:1341–5.
- [93]. Alehagen U, Goetze JP, Dahlstrom U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta* 2007;382: 8–14.
- [94]. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26: 2269–76.
- [95]. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9: 1119–26.
- [96]. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1056–62.
- [97]. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
- [98]. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N, Takeda T. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 29–34.
- [99]. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relation between left ventricular geometry and

natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22–30.

[100]. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, Kurihara N, Takeda T. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995; 98: 257–65.

[101]. Almeida P, Azevedo A, Rodrigues R, Dias P, Frioies F, Vazquez B, Abreu-Lima C, Bettencourt P, Barros H. B-type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rev Port Cardiol* 2003; 22: 327–36.

[102]. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 921–4.

[103]. Nakamura M, Tanaka F, Ionezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K. The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1025–9.

[104]. Bricca G, Lantelme P. Natriuretic peptides: ready for prime-time in hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 403–9.

[105]. Throughton RW, Richards AM, Yandle TG, Frampton CM, Nicholls MG. The effects of medication on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. *Ann Med* 2007; 39:242–60.

[106]. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt PR. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hypertens* 2005; 23: 1083–90.

[107]. Paget V, Legedz L, Gaudebout N, Girerd N, Bricca G, Milon H, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a powerful predictor of mortality in hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 702–9.

[108]. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745–75.

[109]. Lantelme P, Courand PY. Mesure de la pression artérielle centrale : intérêt Clinique. *Presse Med* 2011;40:700-6.

- [110]. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. London, United Kingdom: Arnold; 2005.
- [111]. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;66:307–17.
- [112]. Demer LL, Tintut Y. Mineral exploration: search for the mechanism of vascular calcification and beyond: the 2003 Jeffrey M. Hoeg Award lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1739–1743.
- [113]. Sawabe M, Takahashi R, Matsushita S, Ozawa T, Arai T, Hamamatsu A, Nakahara K, Chida K, Yamanouchi H, Murayama S, Tanaka N. Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis.* 2005;179:345–51.
- [114]. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G, Rietzschel E, Scuteri A, Laurent S. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens* 2013, 31 :1517-26.
- [115]. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, St Hilaire T, Shanahan C. Medial vascular calcification revisited : review and perspectives. *Eur Heart J* 2014.
- [116]. Niskanen L, Suhonen M, Sittonen O, Uusitupa MI. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabet Care* 1994;17:1252–1256.
- [117]. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification: a neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978–093.
- [118]. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre. Verlag von August Hirschwald, Berlin: 1858, reprint: Hildesheim: Georg Olms Verlagsbuchhandlung; 1966. p327–329.
- [119]. Mönckeberg JG. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, und für klinische Medizin*, Berlin, 1903;171:141–167.
- [120]. Janzen J, Bultmann B, Leitritz M, Rothenberger-Janzen K, Vuong PN. Histopathological aspects of arterial calcifications. *Perfusion* 2003;16:136–140.
- [121]. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*

1993;91:1800–1809.

[122]. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL.

Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000;87:1055–1062.

[123]. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78–81.

[124]. Meyer JL. Can biological calcification occur in the presence of pyrophosphate? *Arch Biochem Biophys* 1984;231:1–8.

[125]. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357–366.

[126]. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260–1268.

[127] St Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, Brusco A, Groden C, Gill F, Carlson-Donohoe H, Lederman RJ, Chen MY, Yang D, Siegenthaler MP, Arduino C, Mancini C, Freudenthal B, Stanescu HC, Zdebik AA, Chaganti RK, Nussbaum RL, Kleta R, Gahl WA, Boehm M. Nt5e mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med* 2011;364:432–442.

[128]. Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, Toliat MR, Suk A, Hohne W, Schauer G, Lehmann M, Roscioli T, Schnabel D, Epplen JT, Knisely A, Superti-Furga A, McGill J, Filippone M, Sinaiko AR, Vallance H, Hinrichs B, Smith W, Ferre M, Terkeltaub R, Nurnberg P. Mutations in ENPP1 are associated with ‘idiopathic’ infantile arterial calcification. *Nat Genet* 2003;34:379–381.

[129]. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, de Oliveira JR, Sobrido MJ, Quintans B, Baquero M, Cui X, Zhang XY, Wang L, Xu H, Wang J, Yao J, Dai X, Liu J, Zhang L, Ma H, Gao Y, Ma X, Feng S, Liu M, Wang QK, Forster IC, Zhang X, Liu JY. Mutations in slc20a2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012;44:254–256.

[130]. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular ageing: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT 1). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1753–60.

- [131]. Primatesta P, Poulter NR. Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001. *J Hypertens*. 2004;22:1093–8.
- [132]. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M, Hickson SS, Yasmin, Maki-Petaja KM, Cockcroft JR, Dixon AK, Wilkinson IB; Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009;53:524-31.
- [133]. Cecelja M, Hussain T, Greil G, Botnar R, Preston R, Moayyeri A, Spector TD, Chowienzyk P. Multimodality imaging of subclinical aortic atherosclerosis: relation of aortic stiffness to calcification and plaque in female twins. *Hypertension*. 2013;61:609-14.
- [134]. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–27.
- [135]. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;63:1852–60.
- [136]. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111:3384–90.
- [137]. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079-84.
- [138]. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002;39:1083-7.
- [139]. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- [140]. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- [141]. Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and

women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:163-8.

[142]. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2897-908.

[143]. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ, Pathak A, Schnebert B, Girerd X; Société française d'hypertension artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Med*. 2013;42:819-25.

[144]. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-9.

[145]. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999 27;100:354-60.

[146]. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetière P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673-80.

[147]. Girerd N, Legedz L, Paget V, Rabilloud M, Milon H, Bricca G, Lantelme P. Outcome associations of carotid-femoral pulse wave velocity vary with different measurement methods. *Am J Hypertens* 2012;25:1264-70.

[148]. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.

[149]. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.

[150]. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, Henry O, Ducimetière P, Blacher J. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007;50:172-80.

[151]. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-

Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-51.

[152]. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.

[153]. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012;59:14-21.

[154]. Franklin SS, Gustin 4th W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.

[155]. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.

[156]. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001;38:1461-6.

[157]. Nam HJ, Jung IH, Kim J, Kim JH, Suh J, Kim HS, Kim HK, Jung YJ, Kang JW, Lee S. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and occult coronary artery disease detected by multi-detector computed tomography. *Int J Cardiol* 2012;157:227-32.

[158]. Alarhabi AY, Mohamed MS, Ibrahim S, Hun TM, Musa KI, Yusof Z. Pulse wave velocity as a marker of severity of coronary artery disease. *J Clin Hypertens* 2009;11:17-21.

[159]. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.

[160]. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial. *Eur Heart J* 2010;31:2897-908.

[161]. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the

Framingham Study. *BMJ* 1991;303:385-9.

[162]. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.

[163]. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng* 1992;20: 41—62.

[164]. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 1984;12:163—89.

[165]. Nichols WW, Conti R, Walker WE, Milnor WR. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* 1977;40:451-8.

[166]. Nichols WW, Pepine CJ, Geiser EA, Conti CR. Vascular load defined by the aortic input impedance spectrum. *Fed Proc* 1980;39:196-201.

[167]. Williams B, Lacy PS, CAFE and ASCOT investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics : analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 :705-13.

[168]. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.

[169]. Laurent P, Albaladejo P, Blacher J, Rudnichi A, Smulyan H, Safar ME. Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2003;16:363-70.

[170]. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002;39:1083-7.

[171]. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202-7.

[172]. Safar ME, Protogerou AD, Blacher J. Statins, central blood pressure, and blood pressure amplification. *Circulation*. 2009 ;119:9-12.

[173]. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005

;112:2254-62.

- [174]. Kawaguchi M, Hay I, Fetets B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107:714-20.
- [175]. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart*. 2005;91:354-61.
- [176]. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:291-8.
- [177]. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 8;54:1003-11.
- [178]. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC, Semple S, Zamvar V, White AC, McKillop G, Boon NA, Prasad SK, Mills NL, Newby DE, Dweck MR. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130:1607-16.
- [179]. Barone-Rochette G, Piérard S, De Meester de Ravenstein C, Seldrum S, Melchior J, Maes F, Pouleur AC, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:144-54.
- [180]. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet S, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H, on behalf of the CIBIS II Investigators. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103:1428–33.
- [181]. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:65–75.
- [182]. Bohm M, Swedberg K, Komadja M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (shift): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2010; 376:886–94.
- [183]. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993;

125:1148–54.

[184]. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256–61.

[185]. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162:2313–21.

[186]. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33:44–52.

[187]. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, Hörnkvist PE, Pennert K, Tuomilehto J, Wedel H. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5:561–72.

[188]. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.

[189]. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611–6.

[190]. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:46–52.

- [191]. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical research council working party. *BMJ* 1985; 291:97–104.
- [192]. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1482–1489.
- [193]. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967–74.
- [194]. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, Tamis-Holland J, Palazzo A, Roe MT, Hong MK, Peterson ED; CRUSADE investigators. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:552–60.
- [195]. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol* 1953; 49:117–38.
- [196]. Kagan A, Aurell E, Tibblin G. Signs in the fundus oculi and arterial hypertension: unconventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1967; 36:231–41.
- [197]. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–94.
- [198]. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Schoenberger JA. Heart rate as a prognostic factor for coronary artery disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological Studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112:736–49.
- [199]. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372:817–21.
- [200]. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1197–205.
- [201]. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErampil-SR/trandolapril STudy (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29:1327–34.

- [202]. Hansen TW, Thijs L, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Lind L, Sandoya E, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008; 52:229–35.
- [203]. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15(Suppl 1):S3–S8.
- [204]. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M, Hickson SS, on behalf of the Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53:524–31.
- [205]. Pannier B, Brunel P, el Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7:127–32.
- [206]. Gerds E, Franklin S, Rieck A, Papademetriou V, Wachtell K, Nieminen M, Dahlöf B, Devereux RB. Pulse pressure, left ventricular function and cardiovascular events during antihypertensive treatment (the LIFE study). *Blood Press* 2009; 18:180–6.
- [207]. Golomb RA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006; 114:688–99.
- [208]. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation* 1990; 81:850–9.
- [209]. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104:1477–82.
- [210]. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105:1202–7.
- [211]. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauser B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:685–92.
- [212]. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Campbell NRC, on behalf of the ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of

cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1154–61.

[213]. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:291–8.

[214]. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130–8.

[215]. Mory B, Ardon R, Yezzi AJ, Thiran J. Non-Euclidean image-adaptive radial basis functions for 3D interactive segmentation. *Proceedings of 2009 IEEE 12th International Conference on Computer Vision*. New York, NY: IEEE, 2009:787–94.

[216]. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–11.

[217]. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J* 1991 ; 121 :1460

[218]. Aboyans V, Desormais I, Lacroix P, Salazar J, Criqui MH, Laskar M. The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:898–903.

Annexes (format PDF des publications)

R Wave in aVL Lead Is a Robust Index of Left Ventricular Hypertrophy: A Cardiac MRI Study

Pierre-Yves Courand,^{1,2,3,*} Adrien Grandjean,^{1,*} Paul Charles,¹ Vinciane Paget,⁴ Fouad Khettab,¹ Giampiero Bricca,^{2,3} Loïc Bousset,⁵ Pierre Lantelme,^{1,2,3} and Brahim Harbaoui^{1,2,3}

BACKGROUND

In patients free from overt cardiac disease, R wave in aVL lead (RaVL) is strongly correlated with left ventricular mass index (LVMI) assessed by transthoracic echocardiography. The aim of the present study was to extend this finding to other settings (cardiomyopathy or conduction disorders), by comparing ECG criteria of left ventricular hypertrophy (LVH) to cardiac MRI (CMR).

METHODS

In 501 patients, CMR and ECG were performed within a median-period of 5 days. CMR LVH cut-offs used were 83 g/m² in men and 67 g/m² in women.

RESULTS

RaVL was independently correlated with LVMI in patients with or without myocardial infarction (MI) ($N = 300$ and $N = 201$, respectively). SV3 was independently correlated with LVMI and LV enlargement only in patients without MI. In the whole cohort, RaVL had area under receiver-operating characteristic curve of 0.729 (specificity 98.3%, sensitivity

19.6%, optimal cut-off 1.1 mV). The performance of RaVL was remarkable in women, in Caucasians, and in the presence of right bundle branch block. It decreased in case of MI. Overall, it is proposed that below 0.5 mV and above 1.0 mV, RaVL is sufficient to exclude or establish LVH. Between 0.5 and 1 mV, composite indices (Cornell voltage or product) should be used. Using this algorithm allowed classifying appropriately 85% of the patients.

CONCLUSIONS

Our results showed that RaVL is a good index of LVH with a univocal threshold of 1.0 mV in various clinical conditions. SV3 may be combined to RaVL in some conditions, namely LV enlargement to increase its performance.

Keywords: blood pressure; cardiac MRI; ECG; hypertension; left ventricular hypertrophy; R wave in aVL lead.

doi:10.1093/ajh/hpu268

R wave in aVL lead (RaVL) is an old ECG index of left ventricular hypertrophy (LVH) described in 1949 by Sokolow and Lyon.¹ During the last decades Sokolow-Lyon index and Cornell voltage or product have been extensively used to detect LVH.²⁻⁵ These 2 latter indexes turned out to have a better diagnostic value but had also some drawbacks such as a specific gender correction, which has probably limited their application in daily practice, particularly for general practitioners.

More recent studies showed for hypertensive patients that RaVL was more tightly correlated with left ventricular mass index (LVMI) than Sokolow-Lyon or Cornell indexes, using transthoracic echocardiography (TTE) as a gold standard.^{4,6} This simple index was also associated with major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause mortality in patients with or without LVH assessed by other ECG indexes.^{4,5,7} The current European Guidelines quoted RaVL

as a valid index of LVH and suggested a threshold of 1.1 mV which has a specificity of 100% as described in the old radiographic study of Sokolow.^{1,8} Other optimal cut-off values of RaVL around 0.6 or 0.7 mV have been validated using TTE most of the time⁴⁻⁶ and cardiac MRI (CMR) in a small cohort.⁹

In these former studies, most of hypertensive patients were Caucasians, free from overt cardiac disease and without conduction disorders raising the question of the significance of RaVL in these settings excluded from previous evaluations.

Thus, the aims of the present study were (i) to compare the diagnostic performance of RaVL with other ECG indexes in particular conditions and (ii) to understand how the relative contributions of each ECG lead to determine LVH or LV enlargement may influence this performance.

Correspondence: Pierre-Yves Courand (pycourand@hotmail.com).

Initially submitted October 27, 2014; date of first revision November 12, 2014; accepted for publication December 6, 2014.

¹Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ²Génomique Fonctionnelle de l'Hypertension artérielle, Villeurbanne, France; ³Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône, France; ⁴Cardiology Department, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône, France; ⁵Radiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

*These authors contributed equally to this work.

© American Journal of Hypertension, Ltd 2015. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

MATERIALS AND METHODS

Participants

From April 2007 to March 2014, the study included 501 consecutive subjects referred to 2 cardiology departments (Croix-Rousse Hospital, Lyon, France and Nord Ouest Hospital, Villefranche-sur-Saone, France) for the evaluation and management of various cardiac diseases (aetiologies, LVEF or LVMI assessment, stress imaging testing). Patients were eligible if they had an assessment of LVM by MRI and a 12-lead-ECG within a 4 week-period. Median time between MRI and ECG was 5 days (35% patients had 2 exams within 2 days and 75% within a 2 week-period). All ECGs were retrospectively analyzed by 2 trained cardiologists (P.Y.C. and B.H.) who were blinded to the results of CMR. The reproducibility of ECG LVH indices was assessed in a sample of 30 randomly selected patients from the entire cohort. ECGs were read separately by the same cardiologists (P.Y.C. and B.H.) to test the interobserver and intraobserver reproducibility. We noted a good reproducibility for interobserver and intraobserver measurement of LVH criteria (intra class coefficient of correlation and variability coefficients, [Supplementary Table S1](#)).

Protocol

A standard 12-lead ECG was recorded at 25 mm/s and 1 mV/cm. The body surface area was calculated using Dubois and Dubois formula; i.e., $BSA = 0.20247 \times (\text{height})^{0.725} \times (\text{weight})^{0.425}$.

The electrical LVH criteria were the followings: RaVL, Sokolow-Lyon index (amplitude of leads SV1 + RV5 or RV6), Cornell voltage criterion (RaVL + SV3), and Cornell product (Cornell voltage criterion \times QRS duration).^{1–5} For the 2 last indexes, 3 different gender corrections were suggested: no gender correction, +6 mm added in women and +8 mm added in women. Our CMR protocol has been previously described.⁹ CMR was performed with a 1.5 T magnet (Magnetom Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany). ECG-gated breath-hold segmented cine true fast imaging (True-FISP) was performed in long-axis views (4- and 2-chamber views) and finally in short-axis views. On each short-axis slice, the endocardial and epicardial contours were manually traced at end-diastole. LVM was derived from Simpson's method: after summation of discs, LVM was calculated by subtracting the endocardial volume from the epicardial volume at end-diastole and multiplying the result by 1.05 g/cm³. A previously described LVH cut-off value was considered of LVM indexed to the BSA (LVMI): 83 g/m² in men and 67 g/m² in women.¹⁰ Patients were defined having a LV enlargement using a threshold >92 ml/m².^{11,12}

Statistical analyses

Quantitative variables were summarized as means \pm standard deviations, except those with skewed distributions; these were expressed as medians (boundaries of the interquartile ranges). Categorical variables were expressed as percentages. Student paired or unpaired *t*-tests and

nonparametric ANOVA (Mann–Whitney test) were used to compare continuous variables between groups. χ^2 testing was used to compare dichotomous variables.

The correlations between ECG LVH indexes (RaVL, Sokolow-Lyon index, Cornell voltage criterion, and Cornell product) and LVMI were assessed with a linear regression analysis (Pearson's coefficient of correlation "*r*"). Coefficients of correlation were compared using *Z* statistic after Fisher transformation. To estimate the global accuracy of ECG LVH indexes in diagnosing CMR LVH, an empirical receiver-operating characteristic (ROC) curve was built. The area under the ROC curve (AUC) was estimated using the Mann–Whitney statistic and was compared to 50%. Various AUCs were compared using Delong test.

Multiple regression analyses (logistic and forward stepwise) were performed to identify the respective role of each ECG leads (SV1, SV3, RV5, RV6, RaVL, and QRS duration) to determine either LVH or LV enlargement which both may be components of the LV remodeling process and thus of ECG changes. Variables included in the multivariable analysis were those associated with LVMI in univariate analysis with a *P* value <0.10 and with no major collinearity ($R < 0.700$). The analyses used SPSS software, release 20.0.0 (SPSS, Chicago, IL) and STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX). A *P* value <0.05 was considered for statistical significance.

RESULTS

Baseline characteristics of the cohort

The baseline characteristics of our cohort and of some subgroups are summarized in [Table 1](#). Nearly two-third of patients were men. Around 40% ($N = 201$) had a previous MI among them, 27 patients had CMR just after the acute phase of MI because coronary angiogram did not notice any significant atherosclerotic stenosis. For the remaining 174 patients, CMR was used several weeks later for a stress-imaging test. Half of the patients were treated for hypertension. One hundred and forty-three patients (28.5%) had LVH according to MRI, 171 subjects (34.1%) had a LV enlargement, and 93 had both conditions. Among patients with LVH, we noted 94 hypertensive cardiomyopathy, 29 ischemic cardiomyopathy, 8 hypertrophic cardiomyopathy, 9 idiopathic dilated cardiomyopathy, 2 cardiac amyloidosis, and 1 aortic stenosis. Patients with previous MI were older, more frequently men and smoker than those without MI. Patients with MI had higher LVMI and LVEDVI on CMR than those without MI.

Correlation of ECG indexes with LVMI

Linear regression analyses are summarized in [Supplementary Table S2](#). In the whole cohort Sokolow-Lyon index, RaVL, Cornell voltage without gender correction and Cornell product were all statistically correlated with LVMI. The best correlations of RaVL with LVMI were observed in patients without MI ($R = 0.392$, $P < 0.001$), in Caucasians ($R = 0.378$, $P < 0.001$), in women ($R = 0.389$, $P < 0.001$),

Table 1. Baseline characteristics of our cohort

Characteristics	Whole cohort	Patients without MI	Patients with MI	P
Number of subjects	501	300	201	
Demographic characteristics				
Age (years)	58.0 [46.0–69.0]	53.0 [41.2–65.0]	63.0 [55.0–73.0]	<0.001
Women/men (%)	35.9/64.1	42.0/58.0	26.9/73.1	0.001
BMI (kg/m ²)	25.3 [22.5–29.1]	25.2 [22.2–29.1]	25.6 [22.9–29.3]	0.255
Smoking (yes, %)	33.1	29.0	39.3	0.016
Cardiac parameters				
Office SBP (mm Hg)	130 [110–145]	130 [113–146]	128 [109–143]	0.023
Office DBP (mm Hg)	75 [66–86]	78 [69–89]	71 [64–80]	<0.001
RaVL (mV)	0.4 [0.2–0.7]	0.4 [0.3–0.8]	0.4 [0.2–0.7]	0.698
Sokolow-Lyon index (mV)	1.8 [1.3–2.4]	1.9 [1.5–2.5]	1.5 [1.1–2.1]	<0.001
Cornell voltage (mV)	1.4 [0.9–1.9]	1.3 [0.9–1.9]	1.5 [1.0–2.0]	0.066
Cornell product (mV.ms)	125.9 [81.4–186.5]	121.0 [75.0–182.0]	141.1 [88.2–204.3]	0.034
LVEF (%)	55 [40–64]	60 [51–67]	44 [32–58]	<0.001
LVMI (g/m ²)	67 [57–81]	65 [55–79]	70 [60–86]	0.002
LVEDVI (ml/m ²)	82 [66–103]	78 [65–94]	87 [68–113]	0.001
Medical history				
Hypertension (%)	46.7	44.6	49.8	0.264
Dyslipidemia (%)	27.1	22.0	34.5	0.002
Diabetes (%)	20.4	14.3	29.4	<0.001
CAD (%)	49.1	15.0	100.0	<0.001
History of HF (%)	49.7	36.3	69.5	<0.001
Stroke (%)	4.2	2.7	6.5	0.037
PAD (%)	4.8	3.0	7.5	0.022
Treatment				
ACE/ARB (%)	65.1	53.3	82.6	<0.001
Beta-blockers (%)	60.2	46.0	81.6	<0.001
Calcium channel blockers (%)	17.4	19.0	14.9	0.238
MR antagonist (%)	18.4	16.0	21.9	0.095
Diuretics (%)	34.3	30.0	40.8	0.013
Antiplatelet (%)	55.9	33.0	90.0	<0.001
Anticoagulant (%)	9.8	8.3	11.9	0.183

Unless otherwise stated, the data are means \pm SD or medians (interquartile ranges). *P* for comparison between patients without MI and those with MI.

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; BMI, body-mass index; bpm, beats per minute; CAD, coronary artery disease; DBP, diastolic blood pressure; HF, heart failure; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume indexed to the body surface area; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMI, left ventricular mass indexed to the body surface area; MI, myocardial infarction; MR, mineralocorticoid receptor antagonists; PAD, peripheral artery disease; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; SBP, systolic blood pressure.

in obese ($R = 0.406$, $P < 0.001$) and in patients with right bundle branch block ($R = 0.437$, $P < 0.001$). However, the differences of coefficient of correlation were not statistically different in comparison respectively with patients with MI (Z statistic 1.32, $P > 0.10$), with Africans (Z statistic 1.76, $P > 0.05$), with men (Z statistic 0.77, $P > 0.10$), with nonobese patients (Z statistic 0.95, $P > 0.10$) and in patients without right bundle branch block (Z statistic 1.03, $P > 0.10$). Cornell

voltage without gender correction and Cornell product demonstrated good correlations with LVMI in all different subgroups. Of note, in women and in patients with RBBB, RaVL demonstrated a similar correlation with LVMI than Cornell voltage (Z statistic $P > 0.40$ for all). Overall, Sokolow-Lyon index exhibited weaker correlations with LVMI than other LVH ECG indexes ($P < 0.05$ in comparison with RaVL, Cornell voltage, or Cornell product).

Diagnostic value of ECG indexes for LVH

In the whole cohort, we observed area under ROC curves of 0.729 [0.680–0.778] for RaVL ($P < 0.001$, specificity 98.3%, sensitivity 19.6%, optimal cut-off 1.1 mV, 75.8% correctly classified), 0.608 [0.548–0.668] for Sokolow-Lyon index ($P < 0.001$, 98.6% specificity, 11.3% sensitivity, optimal cut-off 3.7 mV, 73.4% correctly classified), 0.795 [0.752–0.839] for Cornell voltage without Gender correction ($p < 0.001$, specificity 84.6%, sensitivity 60.6%, optimal cut-off 1.9 mV, 77.6% correctly classified) and 0.803 [0.761–0.846] for Cornell product ($P < 0.001$, 86.0% specificity, 58.5% sensitivity, optimal cut-off 1,824 mm.ms, 78.1% correctly classified). The difference of area under ROC curves in comparison with RaVL were $P < 0.001$ for Sokolow-Lyon index, $P = 0.010$ for Cornell voltage and $P = 0.003$ for Cornell product.

The characteristics of the ROC curves of patients without MI are summarized in Table 2. Overall, RaVL had a better diagnostic value than Sokolow-Lyon index (Figure 1). RaVL had an area under the ROC curve similar to Cornell voltage and Cornell product for women ($P = 0.947$, $P = 0.899$, respectively), Caucasians ($P = 0.508$, $P = 0.271$, respectively), obese ($P = 0.381$, $P = 0.400$, respectively), patients with right bundle branch block ($P = 0.262$, $P = 0.828$, respectively) or with left deviation axis beyond -30° ($P = 0.616$, $P = 0.420$, respectively; Figure 2). On the other hand, Cornell voltage and Cornell product had a significant better diagnostic value for men ($P = 0.027$, $P = 0.003$, respectively), Africans ($P = 0.024$, $P = 0.062$, respectively), and a trend for normotensive patients ($P = 0.109$, $P = 0.131$, respectively) and left bundle branch block ($P = 0.141$, $P = 0.084$, respectively) (Table 2). Independently of subgroups, the optimal cut-off value of RaVL to detect LVH was around 1.0 mV with specificity beyond 90% and sensitivity around 40%. The picture was rather different for other LVH ECG indexes which demonstrated a large range of optimal cut-off values.

In the subgroup of patients with MI, ECG indexes demonstrated always good specificity ranging from 79.1% to 97.7% but a lower sensitivity (Supplementary Table S3). The optimal threshold to detect LVH for RaVL was 1.1 mV. Cornell voltage and Cornell product were overall the best indexes to diagnose LVH in these subgroups. However, we noted that Sokolow-Lyon index was of particular interest to detect LVH in patients with inferior MI with an optimal threshold of 2.3 mV.

Respective role of each ECG LVH leads

The multivariable analyses are illustrated in Table 3. RaVL and SV1 were independently correlated with LVMI in patients with or without MI. SV3, RV5, and RV6 were independently correlated with LVMI only in patients without MI. SV3 and QRS duration were independently associated with LVEDVI in patients without MI. Globally, these results show that RaVL, SV1, RV5, and RV6 were correlated with LVMI but not with LVEDVI, contrarily to QRS duration and SV3, which were significantly associated with LVEDVI.

Multivariable logistic regression analyses used to determine LVH and LV enlargement with ECG leads are

illustrated in Table 4. In the subgroup of patients without MI, RaVL, and SV3 were the only independent predictors of LVH while both QRS duration and SV3 were predictors of LV enlargement. In patients with MI, SV1 was a predictor of LVH in addition to RaVL and SV3. SV3 was the sole predictor of LV enlargement. Taken as a whole, RaVL and SV3 are amongst the best predictors of LVH while SV3 is the best predictor of LV enlargement whatever the conditions.

Predictive values of the diagnostic methods

In the subgroup without MI, RaVL classified correctly 80.7% of patients (>1.0 mV), Sokolow index 77.3% (>3.5 mV), Cornell voltage without gender correction 80.0% (>2.8 mV), Cornell voltage with 6 mm correction 81.0% (>2.8 mV), Cornell voltage with 8 mm correction 81.7% (>2.8 mV), Cornell product without gender correction 80.3% ($>2,440$ mm.ms), Cornell product with 6 mm correction 81.7% ($>2,440$ mm.ms) and Cornell product with 8 mm correction 82.4% ($>2,440$ mm.ms). In Figure 3, we proposed a 2-step approach using as the first step RaVL (2 thresholds based on our ROC curves, the first one <0.5 mV for a good sensitivity and the second one >1.0 mV for a good specificity) and only as the second step, more sophisticated ECG indexes. This diagnostic strategy allows classifying correctly up to 85.0% patients. In Supplementary Figure S1, we proposed a two steps approach using in first line RaVL (same thresholds as mentioned earlier) and in second line SV3 with a specific gender cut-off for patients without MI. This diagnostic strategy allows a better classification, which increases to 85.0% of patients correctly classified (255/300).

In the subgroup of patients with MI the diagnostic value of each criteria decreased significantly. RaVL classified correctly 68.5% of patients (>1.0 mV), Sokolow index 65.4% (>3.5 mV), Cornell voltage without gender correction 68.0% (>2.8 mV), Cornell voltage with 6 mm correction 68.5% (>2.8 mV), Cornell voltage with 8 mm correction 68.5% (>2.8 mV), Cornell product without gender correction 68.5% ($>2,440$ mm.ms), Cornell product with 6 mm correction 69.0% ($>2,440$ mm.ms) and Cornell product with 8 mm correction 69.0% ($>2,440$ mm.ms). Using the same diagnostic method described earlier in Figure 3, the number of patients correctly classified range from 68.1% to 69.7% (Supplementary Figure S2). Using the same diagnostic method described earlier in Supplementary Figure S1, the number of patients with previous MI correctly classified did not drastically change compare to other LVH ECG indexes (69.2%, 139/201, data not shown).

DISCUSSION

The present study tested the performance of RaVL to detect LVH in a large cohort including different ethnic groups and various cardiac conditions in comparison to the gold standard CMR. We demonstrated that RaVL can be used in the first line in most cases to detect LVH and possibly completed by adding SV3 (composite criteria) since this later is independently related to LV enlargement and thus, witnesses a particular sort of LV remodeling.

Table 2. Performance characteristics of various indices according to the diagnostic CMR LVH in patients without myocardial infarction

Index	AUC [95% CI]	P	Optimal value	Specificity	Sensitivity
All (N = 300)					
RaVL	0.781 [0.717–0.844]	<0.001	1.0 mV	95.5	36.5
Sokolow-Lyon	0.609 [0.552–0.666]	0.005	3.9 mV	99.1	17.6
Cornell voltage	0.830 [0.783–0.872]	<0.001	2.3 mV	92.8	51.4
Cornell product	0.836 [0.790–0.878]	<0.001	1,825 mm.ms	89.1	66.2
Men (N = 174)					
RaVL	0.778 [0.706–0.837]	<0.001	1.0 mV	96.9	32.5
Sokolow-Lyon	0.613 [0.534–0.685]	0.031	3.9 mV	100	22.5
Cornell voltage	0.879 [0.817–0.922]	<0.001	2.3 mV	91.5	57.5
Cornell product	0.900 [0.845–0.941]	<0.001	2,240 mm.ms	93.9	62.5
Women (N = 126)					
RaVL	0.788 [0.702–0.853]	<0.001	1.1 mV	96.7	35.3
Sokolow-Lyon	0.618 [0.525–0.702]	0.043	2.7 mV	92.3	29.4
Cornell voltage	0.785 [0.702–0.853]	<0.001	2.0 mV	92.3	55.9
Cornell product	0.784 [0.702–0.853]	<0.001	1,825 mm.ms	92.3	55.9
Caucasians (N = 250)					
RaVL	0.799 [0.732–0.867]	<0.001	1.0 mV	96.2	40.3
Sokolow-Lyon	0.594 [0.500–0.687]	0.027	3.9 mV	98.9	19.4
Cornell voltage	0.820 [0.754–0.885]	<0.001	2.0 mV	89.7	61.3
Cornell product	0.829 [0.766–0.893]	<0.001	1,840 mm.ms	88.0	66.1
Africans (N = 50)					
RaVL	0.688 [0.521–0.855]	0.052	1.0 mV	91.9	16.7
Sokolow-Lyon	0.675 [0.512–0.837]	0.072	3.8 mV	97.3	8.3
Cornell voltage	0.898 [0.798–0.997]	<0.001	2.4 mV	100.0	58.3
Cornell product	0.878 [0.766–0.991]	<0.001	1,992 mm.ms	97.3	58.3
BMI >30 (N = 57)					
RaVL	0.851 [0.742–0.937]	<0.001	0.9 mV	86.5	80.0
Sokolow-Lyon	0.634 [0.493–0.755]	0.098	3.1 mV	91.9	25.0
Cornell voltage	0.907 [0.807–0.971]	<0.001	1.9 mV	94.6	80.0
Cornell product	0.909 [0.807–0.971]	<0.001	1,664 mm.ms	91.9	85.0
No hypertension (N = 166)					
RaVL	0.723 [0.613–0.832]	<0.001	1.1 mV	99.3	16.0
Sokolow-Lyon	0.568 [0.412–0.724]	0.281	3.9 mV	100	28.0
Cornell voltage	0.816 [0.714–0.917]	<0.001	1.9 mV	89.1	44.0
Cornell product	0.810 [0.703–0.917]	<0.001	1,520 mm.ms	80.4	72.0
Hypertension (N = 143)					
RaVL	0.803 [0.723–0.884]	<0.001	0.9 mV	89.2	55.1
Sokolow-Lyon	0.604 [0.501–0.706]	0.047	3.7 mV	96.4	14.3
Cornell voltage	0.833 [0.759–0.907]	<0.001	2.2 mV	91.6	46.9
Cornell product	0.843 [0.772–0.814]	<0.001	1,662 mm.ms	85.5	75.5
LBBB (N = 17)					
RaVL	0.556 [0.278–0.770]	0.700	1.0 mV	100.0	22.2
Sokolow-Lyon	0.674 [0.383–0.858]	0.229	3.2 mV	87.5	44.4
Cornell voltage	0.819 [0.566–0.962]	0.027	2.9 mV	75.0	88.9

Table 2. Continued

Index	AUC [95% CI]	P	Optimal value	Specificity	Sensitivity
Cornell product	0.861 [0.636–0.985]	0.012	3,180 mm.ms	62.5	100.0
RBBB (N = 62)					
RaVL	0.933 [0.841–0.982]	<0.001	1.0 mV	100.0	54.6
Sokolow-Lyon	0.499 [0.361–0.623]	0.993	3.6 mV	98.0	9.1
Cornell voltage	0.857 [0.738–0.930]	<0.001	2.0 mV	96.0	63.6
Cornell product	0.940 [0.841–0.982]	<0.001	3,045 mm.ms	100.0	54.6
Left deviation axis (N = 59)					
RaVL	0.753 [0.621–0.886]	0.001	1.0 mV	88.2	54.2
Sokolow-Lyon	0.444 [0.283–0.605]	0.468	2.9 mV	94.1	12.5
Cornell voltage	0.771 [0.647–0.895]	<0.001	1.9 mV	73.5	75.0
Cornell product	0.789 [0.671–0.906]	<0.001	2,320 mm.ms	85.3	58.3

Abbreviations: CMR, cardiac MRI; LBBB, left bundle branch block; LVH, left ventricular hypertrophy; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; RBBB, right bundle branch block.

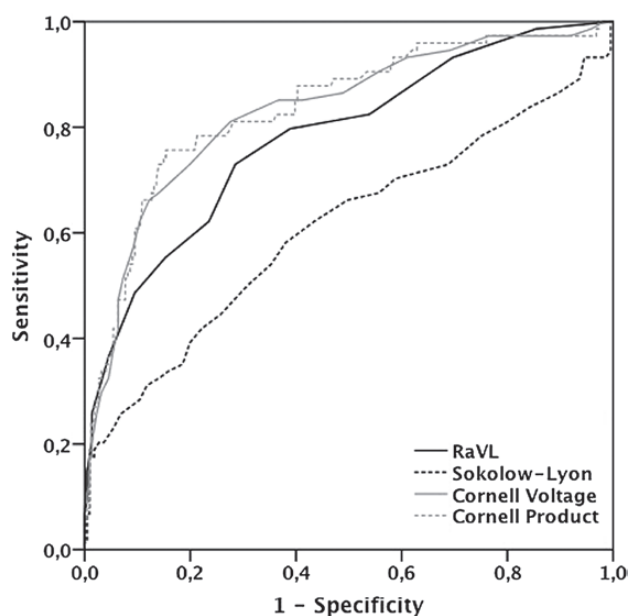


Figure 1. Receiver-operating characteristic curves for R wave in aVL lead, Sokolow-Lyon index, Cornell voltage, and Cornell product as diagnostic tests for left ventricular hypertrophy as assessed by cardiac MRI in patients without myocardial infarction (N = 300).

RaVL and SV3 appeared as the 2 major players in terms of prediction of cardiac remodeling with some differences. While RaVL is only a marker of LVH, SV3 is a marker of LV enlargement and consequently also of LVH. In most subgroups of our study, RaVL had a performance close to that of complex criteria and thus likely accounts for most of their predictive value (with the exception of the Sokolow-index). Its optimal threshold was consistently near 1.0 mV, while Cornell voltage criterion demonstrated important variations ranging from 1.9 to 2.9 mV. This last point is in accordance with previous studies which proposed a gender correction for women (addition from 0.4 to 0.8 mV) for SV3-derived criteria.^{2,3} Our results demonstrated that RaVL had a similar

area under the ROC curve than Cornell voltage and Cornell product for women. It seems acceptable to screen ECG LVH in women only with RaVL and to keep more complex ECG criteria for men. On the other hand the kind of LV remodeling likely influences the performance of RaVL as compared to composite criteria. In hypertension, which implies mainly wall thickening and not ventricle enlargement, RaVL is doing very well. This is in line with studies from our group showing that RaVL has a very good diagnostic and prognostic value in this setting.^{7,9} Several studies which have previously tested RaVL in comparison with TTE reported most of the time a lower cut-off value of 0.6 mV.^{4–6} This cut-off was also a good predictor of cardiovascular events and of mortality.^{4,5,7} A major limit of ECG indexes is their poor sensitivity in comparison with TTE; they were considered of limited value in ruling out LVH in hypertensive patients.^{13,14} Our results showed that RaVL has a poor performance on average in the whole cohort; the value of RaVL was probably weakened by the inclusion of some subgroups, such as Africans or patients with a history of MI, in which RaVL exhibited a particularly low sensitivity (19.6%) to detect LVH. However, when considering only Caucasians without MI the sensitivity of RaVL rises to an acceptable level (around 40%) for an index of ECG-LVH. The present study also showed that a RaVL amplitude <0.5 mV had a very good specificity in excluding LVH, a condition associated with a better survival.

Moreover, TTE can overestimate LVMI in comparison to CMR, which is a second key point to explain the difference between our results and those mentioned above in terms of diagnostic threshold.¹⁵ From our study, a 1.1 mV cut-off for RaVL can also be used to detect LVH in normotensive subjects. This result is in accordance with a previous study, which demonstrated a good correlation between RaVL and LVH in young subjects with hypertrophic cardiomyopathy.¹⁶

SV3-derived indices are doing much better when remodeling implies enlargement: i.e., in the presence of LBB or ischemic cardiomyopathy. Little is known about the consequence of MI on ECG accuracy to detect LVH. One recent study addressed this question in 105 patients with a history of MI who had an assessment of LVMI by TTE. Sokolow-Lyon

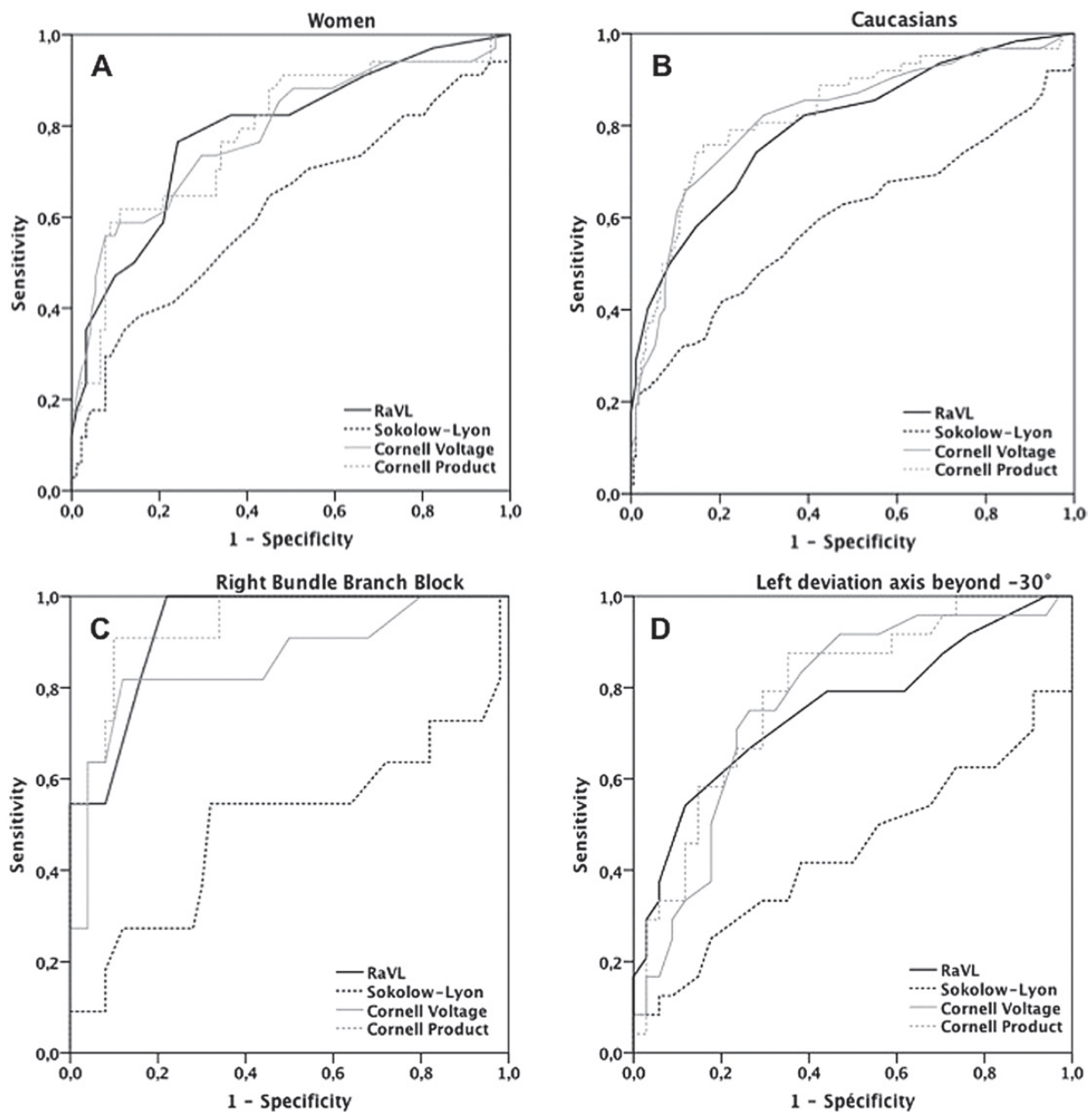


Figure 2. Receiver-operating characteristic curves for R wave in aVL lead, Cornell voltage, Cornell product, and Sokolow-Lyon index as diagnostic tests for left ventricular hypertrophy as assessed by cardiac MRI in patients without myocardial infarction: (A) Women ($N = 126$), (B) Caucasians ($N = 250$), (C) right bundle branch block ($N = 62$), and (D) left deviation axis beyond -30° ($N = 59$).

index, RaVL, Cornell voltage, and Cornell product were all associated with a good specificity ($>90\%$) but a very low sensitivity ($<15\%$).¹⁷ Our results were similar, this time in comparison with CMR, and the optimal threshold for RaVL was still 1.1 mV. Of note, LVH status is not so important in the context of previous MI since this condition implies an aggressive treatment usually based on angiotensin converting enzyme inhibitors or beta-blockers to control strictly BP.

In obese patients, diagnosing LVH is challenging. Several studies demonstrated that obesity is associated with an increased LVM using TTE but an increased QRS voltage in precordial lead.^{18–22} A likely explanation is the adipose tissue that increases the distance between the heart and the

chest-wall electrodes. Consistently, the Sokolow-Lyon index was shown to underestimate LVH in obese patients.^{18,20–22} Once again, in our study, RaVL had a good performance to detect LVH in the subset of obese patients, with an optimal threshold close to that observed in the whole cohort (0.9 mV).

As regards to conduction disorders, RBBB reduces the amplitude of the S wave in the right precordial leads and tends to reduce the sensitivity of ECG criteria for LVH. Several criteria have been proposed to be used specifically in the case of RBBB, including SV1 greater than 2 mm (0.2 mV), RV5 or RV6 greater than 15 mm (1.5 mV), and QRS axis to the left of -30° , with S III + largest R/S in a precordial lead greater than 30 mm

Table 3. Correlations of ECG parameters in multivariable analysis in patients with and without myocardial infarction

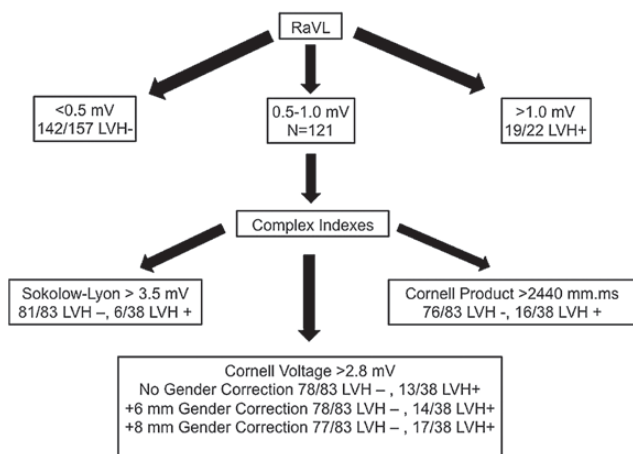
	SV1	SV3	RV5	RV6	RaVL	QRS duration
No myocardial infarction (N = 300)						
Age (years)	$\beta = -0.071, P = 0.002$	NS	$\beta = -0.089, P < 0.001$	$\beta = -0.077, P = 0.001$	$\beta = 0.033, P = 0.016$	$\beta = 0.414, P < 0.001$
Weight (kg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Height (cm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SBP (mm Hg)	$\beta = 0.032, P = 0.020$	NS	$\beta = 0.075, P < 0.001$	$\beta = 0.057, P < 0.001$	$\beta = 0.016, P = 0.048$	NS
BMI (kg/m ²)	NS	NS	NS	NS	$\beta = 0.74, P = 0.024$	NS
LVMl (g/m ²)	$\beta = 0.051, P = 0.003$	$\beta = 0.088, P < 0.001$	$\beta = 0.051, P = 0.008$	$\beta = 0.066, P < 0.001$	$\beta = 0.053, P < 0.001$	NS
LVEDVI (ml/m ²)	NS	$\beta = 0.072, P < 0.001$	NS	NS	NS	$\beta = 0.273, P < 0.001$
Gender (+1 men)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Myocardial infarction (N = 201)						
Age (years)	NS	NS	NS	NS	$\beta = 0.068, P < 0.001$	$\beta = 0.423, P < 0.001$
Weight (kg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Height (cm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SBP (mm Hg)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BMI (kg/m ²)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LVMl (g/m ²)	$\beta = 0.068, P = 0.002$	NS	NS	NS	$\beta = 0.039, P = 0.010$	NS
LVEDVI (ml/m ²)	NS	$\beta = 0.051, P = 0.001$	NS	NS	NS	NS
Gender (+1 men)	NS	$\beta = 5.368, P < 0.001$	NS	NS	NS	NS

Abbreviations: β , coefficient; BMI, body mass index; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume indexed to the body surface index; LVMl, left ventricular mass index; NS, not significant.

Table 4. Multivariable logistic regression analysis to predict LVH and LV enlargement (threshold at 92ml/m²)

	Odd ratios [95% CI]		P	Odd ratios [95% CI]		P
	Prediction of LVH			Prediction of LV enlargement		
No myocardial infarction (N = 300)						
SV1	0.99 [0.93–1.06]		0.838	0.98 [0.92–1.04]		0.495
SV3	1.12 [1.07–1.18]		<0.001	1.10 [1.05–1.14]		<0.001
RV5	0.98 [0.88–1.10]		0.727	1.02 [0.93–1.11]		0.743
RV6	1.09 [0.96–1.25]		0.187	1.06 [0.95–1.18]		0.333
RaVL	1.34 [1.21–1.48]		<0.001	1.06 [0.98–1.15]		0.123
QRS duration	1.01 [1.00–1.03]		0.109	1.02 [1.01–1.04]		<0.001
Myocardial infarction (N = 201)						
SV1	1.11 [1.03–1.21]		0.010	1.05 [0.97–1.13]		0.246
SV3	1.08 [1.03–1.14]		0.003	1.10 [1.04–1.16]		<0.001
RV5	1.07 [0.96–1.18]		0.230	0.93 [0.84–1.03]		0.177
RV6	0.93 [0.81–1.07]		0.301	1.07 [0.93–1.22]		0.365
RaVL	1.19 [1.06–1.33]		0.003	1.02 [0.92–1.13]		0.696
QRS duration	1.01 [0.99–1.03]		0.335	1.00 [0.99–1.02]		0.702

Abbreviations: CI, confidence interval; LVH, left ventricular hypertrophy; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead.

**Figure 3.** Two steps approach using in first line R wave in aVL lead and in second line more complex left ventricular hypertrophy ECG indexes (patients without myocardial infarction).

(3.0 mV). These criteria were reported to have sensitivities of 46–68% and specificities of 57–71%.^{23–26} In our hands, RaVL >1.0 mV was associated with a specificity of 100% and a sensitivity of 54.6% with a same performance than the Cornell product. This result supports the use of RaVL as a first line criterion also in the setting of RBBB. Regarding the recommendations for the standardization and the interpretation of ECG, diagnosis of LVH should not be attempted when there is a LBBB.²⁷ Overall, our data confirmed a poor correlation between LVH and ECG indexes in presence of LBBB. However, in the small subgroup of patients without MI, only ECG indexes including SV3 seem to have a fair diagnostic value using higher threshold than those usually described. Our results are well in-line with a previous study focusing on patients with LBBB.²⁸ One can

suppose that this association was observed because of the good correlation of SV3 with LVMI and LVEDVI. Nevertheless, this result must be confirmed in a larger cohort with LBBB. In left anterior fascicular block, criteria that include the depth of the S wave in left precordial leads improve detection of LVH.^{29–31} The recommendations consider that RaVL is not a reliable criterion in this situation because QRS vector shifts in a posterior and superior direction, resulting in larger R waves in aVL lead.²⁷ This exclusion is still a matter of debate, since a recent study based on TTE demonstrated that RaVL-based criteria had similar diagnostic accuracy than those without RaVL-based criteria in the presence of left anterior fascicular block.³² Our results strengthen this later study; indeed with an optimal cut-off of 1.0 mV RaVL was able to detect LVH with a specificity of 88.2% and a sensitivity of 54.2%.

Practically, in patients without MI, we demonstrated that complex ECG indexes (Cornell voltage and product with or without gender correction) increased marginally the classification of patients in comparison with the simple 1.0 mV RaVL threshold (all values were between 80.3% and 82.4%). We proposed a 2-step strategy which is simple and raised the number of good classification up to 85.0%: (i) only consider RaVL if <0.5 mV (no LVH) or >1.0 mV (LVH) (ii) consider more complex ECG LVH indexes (Sokolow-Lyon, Cornell voltage criterion, Cornell product) if RaVL between 0.5 and 1.0 mV. This strategy has probably a rather similar performance than TTE to detect LVH. Indeed, specificity and sensibility of TTE are near 90% and a lack of LVMI measurement for technical reasons occurs in around 10% of patients.^{15,33–35}

Limits

A theoretical limitation of the present study is that MRI and 12-lead ECG were not performed simultaneously.

However, the median period between MRI and ECG was only 5 days which makes LVMI fluctuations very unlikely.

The extrapolation of the present results to other ethnic groups cannot be readily supported because our population was mainly composed of Caucasians and Africans. In the latter ethnic group, RaVL failed to demonstrate a good diagnostic performance to detect LVH and ECG SV3-based criteria seems still useful. We cannot address the performance in Hispanic and Asian populations. Moreover, our cohort was mainly composed of middle-aged patients and whether these results apply to patients younger than 35 years, remains uncertain. While CMR is currently the gold standard to assess LVMI, cut-off values have been only established in normal populations and contrary to those obtained by TTE, the value of these thresholds was not assessed in terms of cardiovascular events prediction.

Our study validates for the first time in a large cohort an optimal cut-off value of RaVL to detect LVH using MRI as the gold standard. We demonstrated, in patients without MI, that an optimal cut-off of RaVL of 1.0 mV was able to classify correctly more than 80% of patients. We thus confirmed the good performance of this simple ECG index, which can be used largely in Caucasians as a first-line tool to detect LVH. We provide some new insight in terms of anatomical correlates with SV3 that may help understanding in which setting complex ECG indices are required. Based on these findings, an algorithm is proposed.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary materials are available at *American Journal of Hypertension* (<http://ajh.oxfordjournals.org>).

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to acknowledge the technical assistance of Gisèle Pluvy.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161–186.
- Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75:565–572.
- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:417–423.
- Gosse P, Jan E, Coulon P, Cremer A, Papaioannou G, Yeim S. ECG detection of left ventricular hypertrophy: the simpler, the better? *J Hypertens* 2012; 30:990–996.
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, Borgioni C, Gentile G, Reboldi G. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27:1697–1704.
- Rodrigues SL, Angelo LC, Baldo MP, Dantas EM, Barcelos AM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL: population-based study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102:653–659.
- Courand PY, Jenck S, Bricca G, Milon H, Lantelme P. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32:1317–1325.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
- Courand PY, Gaudebout N, Mouly-Bertin C, Thomson V, Fauvel JP, Bricca G, Lantelme P. Biological, electrical and echocardiographic indices versus cardiac magnetic resonance imaging in diagnosing left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2014; 37:444–451.
- Alfakih K, Reid S, Hall A, Sivananthan MU. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:1223–1230.
- Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:417–426.
- Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, Arheden H. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging* 2009; 9:2.
- Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivananthan M. New gender-specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac MRI. *Hypertension* 2004; 44:175–179.
- Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335:711.
- Missouris CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:1005–1010.
- Ericc B, Romero C, Andérez M, Gorostiga E, Izquierdo M, Ibáñez J. Diagnostic value of different electrocardiographic voltage criteria for hypertrophic cardiomyopathy in young people. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19:356–363.
- Rodríguez-Padial L, Akerström F, Robles-Gamboa C, Andrés J, Ruiz-Baena J. Diagnostic accuracy of left ventricular hypertrophy in patients with myocardial infarction by computer-assisted electrocardiography (ELECTROPRES). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18:170–180.
- Norman JE Jr, Levy D. Improved electrocardiographic detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy: results of a correlated data base approach. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1022–1029.
- Nath A, Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left and right ventricular hypertrophy in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1988; 62:126–130.
- Abergel E, Tase M, Menard J, Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 77:739–744.
- Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B; LIFE Study Group. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 2000; 35:13–18.
- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: test performance in relation to definition of hypertrophy and presence of obesity. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:124–131.
- Holt JH Jr, Barnard AC, Kramer JO Jr. A study of the human heart as a multiple dipole source. IV. Left ventricular hypertrophy in the presence of right bundle branch block. *Circulation* 1977; 56:391–394.
- Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, Doherty JE, Baker BJ. Left atrial abnormality as an electrocardiographic criterion for the diagnosis

- of left ventricular hypertrophy in the presence of right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1983; 52:381–383.
25. De Leonadis V, Goldstein SA, Lindsay J Jr. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of complete right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1988; 62:590–593.
 26. Vandenberg B, Sagar K, Paulsen W, Romhilt D. Electrocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of complete right bundle branch block. *Am J Cardiol* 1989; 63:1080–1084.
 27. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:992–1002.
 28. Baranowski R, Małek L, Prokopowicz D, Spiewak M, Miśko J. Electrocardiographic diagnosis of the left ventricular hypertrophy in patients with left bundle branch block: is it necessary to verify old criteria? *Cardiol J* 2012; 19:591–596.
 29. Gertsch M, Theler A, Foglia E. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy in the presence of left anterior fascicular block. *Am J Cardiol* 1988; 61:1098–1101.
 30. Bozzi G, Figini A. Left anterior hemiblock and electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Adv Cardiol* 1976; 16:495–500.
 31. Fragola PV, Autore C, Magni G, Albertini M, Pierangeli L, Ruscitti G, Cannata D. Limitations of the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: the influence of left anterior hemiblock and right bundle branch block. *Int J Cardiol* 1992; 34:41–48.
 32. Ravi S, Rukshin V, Lancaster G, Zarich S, McPherson C. Diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of left anterior fascicular block: a reexamination of the 2009 AHA/ACCF/HRS guidelines. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18:21–28.
 33. Korner PI, Jennings GL. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:715–723.
 34. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, Pennell DJ. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension* 2002; 40:673–678.
 35. Gosse P, Cremer A, Vircoulon M, Coulon P, Jan E, Papaioannou G, Yeim S. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. *J Hypertens* 2012; 30:2403–2409.

Supplementary data

Figure S1. Two steps approach using in first line RaVL and in second line SV3 (patients without myocardial infarction).

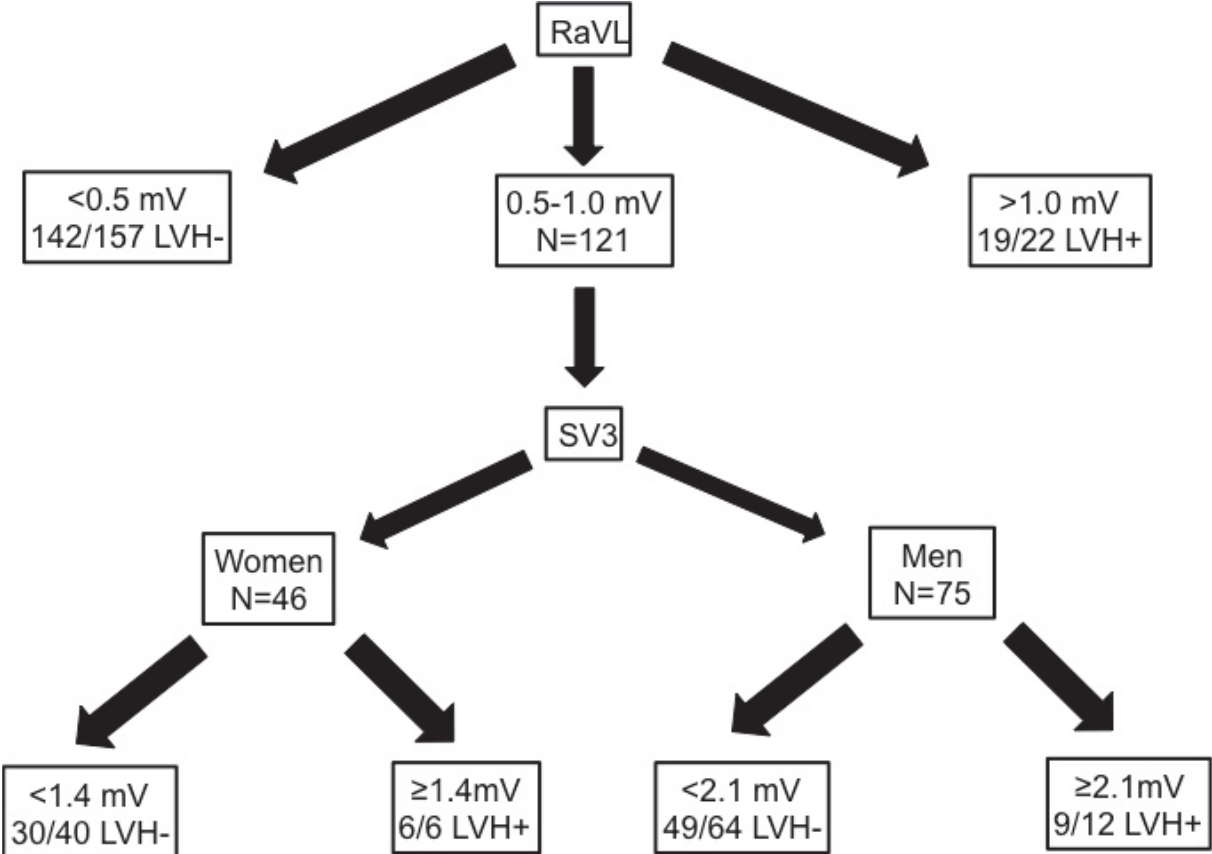


Figure S2. Two steps approach using in first line RaVL and in second line more complex LVH ECG indexes (patients with myocardial infarction).

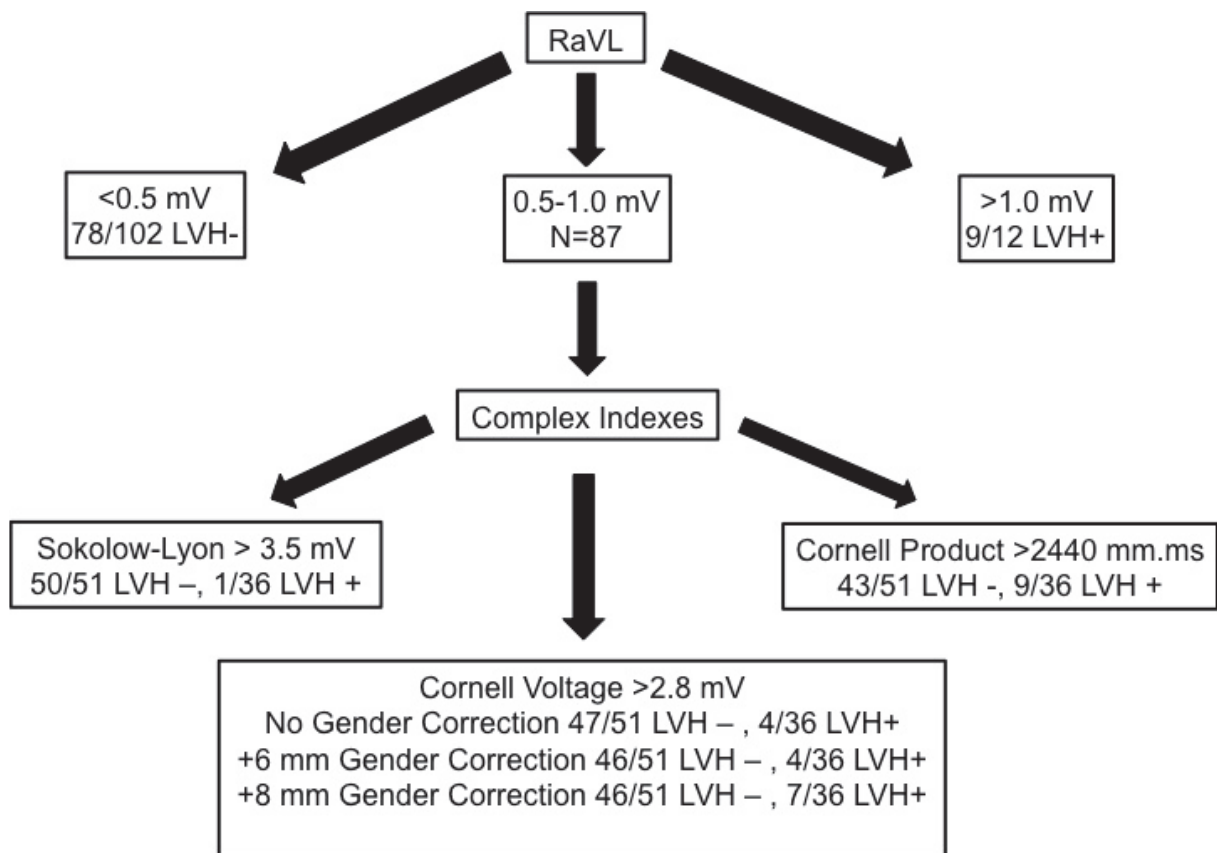


Table S1. Interobserver and intraobserver reproducibility of ECG voltage.

	Intraobserver reproducibility		Interobserver reproducibility	
	R	Variability Coefficients	R	Variability Coefficients
RaVL (mV)	0.99	0.084	0.94	0.088
SV1 (mV)	0.98	0.087	0.97	0.106
SV3 (mV)	0.98	0.041	0.98	0.103
RV5 (mV)	0.97	0.050	0.95	0.107
RV6 (mV)	0.97	0.081	0.96	0.099
QRS (ms)	0.95	0.065	0.86	0.121

R, intra class coefficient of correlation

Table S2. Correlations between LVMI CMR and various ECG left ventricular mass indexes.

Index	RaVL		Sokolow-Lyon		Cornell Voltage		Cornell Product	
	r	p	r	p	(no correction)	(no correction)	r	p
All (N=501)	0.347	<0.001	0.195	<0.001	0.464	<0.001	0.500	<0.001
No MI (N=300)	0.392	<0.001	0.223	<0.001	0.490	<0.001	0.527	<0.001
MI (N=201)	0.275	<0.001	0.247	<0.001	0.407	<0.001	0.438	<0.001
LVEF<55% (N=236)	0.349	<0.001	0.241	<0.001	0.432	<0.001	0.458	<0.001
LVEF>55% (N=265)	0.327	<0.001	0.272	<0.001	0.401	<0.001	0.436	<0.001
LVEDVI >92 (N=171)	0.373	<0.001	0.261	0.001	0.355	<0.001	0.420	<0.001
LVEDVI <92 (N=330)	0.278	<0.001	0.163	<0.001	0.374	<0.001	0.382	<0.001
Men (N=321)	0.347	<0.001	0.206	<0.001	0.466	<0.001	0.487	<0.001
Women (N=180)	0.389	<0.001	0.200	<0.001	0.379	<0.001	0.418	<0.001
BMI >25 (N=248)	0.321	<0.001	0.247	<0.001	0.467	<0.001	0.502	<0.001
BMI >30 (N=98)	0.406	<0.001	0.142	0.163	0.562	<0.001	0.592	<0.001
RBBB (N=91)	0.437	<0.001	0.123	0.247	0.429	<0.001	0.499	<0.001
LBBB (N=37)	0.052	0.764	0.165	0.336	0.259	0.127	0.285	0.092
LAD >-30° (N=98)	0.236	0.020	0.001	0.996	0.480	<0.001	0.514	<0.001
Africans (N=67)	0.161	0.196	0.201	0.106	0.313	0.011	0.324	0.008
Euro-Americans (N=434)	0.378	<0.001	0.198	<0.001	0.491	<0.001	0.529	<0.001

A logarithmic transformation was applied to all variables. Correlations between variables were assessed with a linear regression analysis. r: Pearson's coefficient of correlation; CMR: cardiac magnetic resonance imaging; LVEF: left ventricular ejection fraction; LAD: left axis deviation; RBBB: right bundle branch block; LBBB: left bundle branch block; LVM: left ventricular mass; LVMI: left ventricular mass index; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume indexed to the body surface index; RaVL: amplitude of R wave in aVL lead.

Table S3. Performance characteristics of various indices according to the diagnostic CMR LVH in patients with myocardial infarction.

Index	AUC [95% CI]	p	Optimal value	Specificity	Sensitivity
<i>All (N=200)</i>					
RaVL	0.673 [0.595-0.750]	<0.001	1.1 mV	97.7	13.2
Sokolow-Lyon	0.645 [0.557-0.734]	0.001	2.5 mV	90.7	33.8
Cornell Voltage	0.740 [0.669-0.811]	<0.001	1.9 mV	79.1	54.4
Cornell Product	0.745 [0.675-0.815]	<0.001	1860 mm.ms	81.4	48.5
<i>Anterior MI (N=78)</i>					
RaVL	0.714 [0.584-0.845]	0.004	1.1 mV	100.0	19.1
Sokolow-Lyon	0.546 [0.377-0.715]	0.537	3.0 mV	100.0	4.8
Cornell Voltage	0.793 [0.678-0.908]	<0.001	1.9 mV	83.9	66.7
Cornell Product	0.775 [0.658-0.891]	<0.001	2394 mm.ms	91.1	38.1
<i>Inferior MI (N=42)</i>					
RaVL	0.612 [0.441-0.784]	0.229	0.9 mV	92.0	13.3
Sokolow-Lyon	0.776 [0.616-0.936]	0.003	2.3 mV	84.0	80.0
Cornell Voltage	0.678 [0.508-0.847]	0.058	2.5 mV	96.0	26.7
Cornell Product	0.695 [0.531-0.859]	0.037	2128 mm.ms	88.0	40.0
<i>Lateral MI (N=20)</i>					
RaVL	0.700 [0.463-0.937]	0.190	1.3 mV	100.0	20.0
Sokolow-Lyon	0.547 [0.234-0.859]	0.760	3.7 mV	93.3	20.0
Cornell Voltage	0.720 [0.501-0.939]	0.150	1.3 mV	66.7	100.0
Cornell Product	0.733 [0.518-0.949]	0.127	1170 mm.ms	66.7	100.0
<i>Multiples MI (N=60)</i>					
RaVL	0.662 [0.523-0.800]	0.032	0.7 mV	58.8	48.2
Sokolow-Lyon	0.685 [0.543-0.826]	0.015	1.7 mV	78.8	63.0
Cornell Voltage	0.714 [0.585-0.842]	0.005	1.5 mV	60.6	74.1
Cornell Product	0.742 [0.618-0.867]	0.001	1760 mm.ms	78.8	59.3

R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension

Pierre-Yves Courand^{a,b,c,*}, Sophie Jenck^{a,*}, Giampiero Bricca^{b,c}, Hugues Milon^a, and Pierre Lantelme^{a,b,c}

Objectives: The voltage of R wave in lead aVL (RaVL) seems to be more tightly correlated with left ventricular mass and cardiovascular events than any other ECG criterium of left ventricular hypertrophy. We hypothesized that RaVL could be an independent predictor of all-cause and cardiovascular death in hypertensive individuals.

Methods: The baseline clinical and biological variables as well as ECG recordings were analyzed in a prospective cohort of 589 hypertensive individuals.

Results: After 10 years of follow-up, we observed 95 deaths of which 53 had a cardiovascular cause. The optimal RaVL voltages to predict all-cause and cardiovascular mortality were 0.8 and 0.6 mV, respectively. In a multivariate adjusted Cox model, having an RaVL voltage superior to these cutoffs was associated with increased risks of all-cause death [hazard ratio: 2.04, 95% confidence interval (CI): (1.30–3.22)] and of cardiovascular death [hazard ratio: 2.89, 95% CI: (1.47–5.68)]. In the whole cohort and with the same adjusted Cox regression model, each 0.1 mV increment would increase the risk of all-cause death by 1.07 times [95% CI: (1.02–1.12)] and that of cardiovascular death by 1.13 times [95% CI: (1.06–1.20)]. After excluding in turn patients with positive Sokolow index, Cornell voltage, or Cornell product, the results remained statistically significant, meaning that RaVL was still able to pick-up high-risk patients when other classical and more sophisticated indices were not observable.

Conclusion: The present results strengthen previous reports that demonstrated a strong role of RaVL voltage in risk stratification in hypertension.

Keywords: ECG, hypertension, left ventricular hypertrophy, mortality, R wave in aVL lead, target-organ damage

Abbreviations: BP, blood pressure; BPM, beats per minute; CépiDC, Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular diseases; INSEE, Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques; LVM, left ventricular mass; LVH, left ventricular hypertrophy; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease formula; RaVL, R wave in lead aVL; ROC, receiver-operating characteristic; TTE, transthoracic echocardiography

INTRODUCTION

In hypertensive individuals, a high afterload – mainly driven by aortic stiffness and systemic peripheral resistances – strains the heart. A left ventricular hypertrophy (LVH) is one adaptive way to maintain cardiac output but has deleterious effects over the long run [1]. Indeed, it has been extensively documented that LVH is an independent risk marker for cardiovascular outcome in hypertension [2–6]. This is why current guidelines have unequivocally emphasized the importance of LVH detection either with standard 12-lead ECG or with transthoracic echocardiography (TTE) [7].

ECG is generally considered as the first and mandatory investigation that should be carried out in each hypertensive individual. Many ECG indexes have been previously tested; they showed various sensitivities and specificities. Overall, these indexes have demonstrated good specificities but poor sensitivities in comparison with TTE; they were thus considered to be of limited value in ruling out LVH in hypertensive individual [8,9]. Owing to the presence of different cutoffs according to age, sex, or BMI may be somewhat confusing, especially for the general practitioner; thus, another simple and robust index would be particularly welcome.

The voltage of R wave in lead aVL (RaVL), a component of the Cornell index, has several advantages: it is simple to measure and reproducible [10] and has been shown more tightly correlated with left ventricular mass (LVM), as assessed by TTE, than Sokolow or Cornell indexes [10,11]. In addition to that, two studies have demonstrated that RaVL predicts major cardiovascular events in hypertensive patients with or without LVH on ECG [10,12].

Journal of Hypertension 2014, 32:1317–1325

^aCardiology Department, European Society of Hypertension Excellence center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, ^bGénomique Fonctionnelle de l'Hypertension artérielle, Université Claude Bernard Lyon1, Villeurbanne and ^cHôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône, France

Correspondence to Pierre-Yves Courand, MD, MSc, Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, F-69004 Lyon, France. Tel: +33 472 071 667; fax: +33 472 071 674; e-mail: pycourand@hotmail.com

*Pierre-Yves Courand and Sophie Jenck contributed equally to the writing of this article.

Received 5 November 2013 **Revised** 11 January 2014 **Accepted** 18 February 2014
J Hypertens 32:1317–1325 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/HJH.0000000000000181

However, the prognostic value of RaVL in predicting mortality has not been tested yet.

The aim of the present study was to compare the prognostic values of RaVL, Sokolow index, Cornell voltage, and Cornell product for all-cause and cardiovascular deaths in a large cohort of hypertensive patients with a long follow-up.

METHODS

Patients

The study patients derived from a previously described cohort of 1963 patients who visited the Cardiology Department at Louis Pradel Hospital (Bron, France) from January 1969 to December 1976 for a work-up of their hypertension [13]. At the time of data analysis, the ECGs were still available for 589 patients; these ECGs were retrospectively analyzed by two cardiologists (S.J. and P.-Y.C.). The data on these patients (herein, the main cohort) were used for the main statistical analyses (survival analysis, optimal value determination, etc.). The reproducibility of the LVH ECG criteria was assessed in a sample of 30 randomly selected patients from our cohort. ECGs were read separately by the same cardiologists (S.J. and P.-Y.C.) to test the interobserver and intraobserver reproducibility. We noted a good reproducibility for interobserver and intraobserver measurement of LVH criteria (intraclass coefficient of correlation and SD of differences, table S1 supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>).

Another group of 252 patients with no ECGs available was also considered. The data available on these patients (herein, the ancillary cohort) were prospectively collected during the 1970s in a worksheet and included an indication of the RaVL voltage but not of the S wave in V3 or the QRS length. The data on this independent sample were used to validate the RaVL results obtained in the main cohort.

The study was approved by the local review board. In accordance with the current French legislation, an observational study that does not change routine management of patient does not need to be submitted to the opinion of a research ethics board. Informed consent was obtained from every patient. None of the patients of either group were missed of follow-up, as registries of birth city are systematically updated for vital status.

Protocol

A questionnaire was filled out for every patient. It included various morphometric characteristics, risk factors for cardiovascular events (smoking status, alcohol intake, salt consumption, etc.), history of cardiovascular disease, current medication, and known symptoms. The smoking status was based on current tobacco consumption or stopped less than 5 years ago.

In all patients, the blood pressure (BP) was measured with a manual sphygmomanometer in supine position. The considered SBP, DBP, and pulse pressure were the averages of six measurements at the same day. Twelve-lead ECGs were performed in supine position. The electrical LVH criteria were defined as follows: a Sokolow-Lyon index in precordial leads (amplitude of leads SV1 + RV5 or RV6) superior to 3.5 mV, a Cornell voltage criterion (RaVL + SV3,

with 8 mm added in women) superior to 2.8 mV, a Cornell product superior to 2440 mm ms (Cornell voltage criterion with 8 mm added in women \times QRS duration). We also tested in supplementary data two other sex corrections for Cornell voltage criterion and Cornell product: no sex correction and with 6 mm added in women [14–16].

An eye fundus examination of the right eye was performed after pharmacological pupil dilation to detect signs of hypertensive retinopathy. Two-trained cardiologists categorized the hypertensive retinopathy using the four-grade classification of Keith, Wagener, and Barker [17].

An overnight fasting blood sample was drawn for hemogram and plasma measurements (electrolytes, creatinine, glucose, and total cholesterol). Diabetes was retrospectively defined by either a fasting glucose at least 1.26 g/l (≥ 7.9 mmol/l) on two separate occasions or a current antidiabetic medication. The renal function was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease formula (MDRD).

The search for previous cardiovascular diseases (CVDs) included history of heart failure (clinical or chest radiograph findings, such as dyspnea, edema, cardiomegaly, or pulmonary congestion), coronary artery disease (clinical findings, such as angina pectoris or myocardial infarction, or else ECG with Q wave), peripheral arterial disease (walking impairment or pain at rest), and stroke (clinical findings).

Assessment of outcomes

Deaths were obtained from the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques after a 10-year follow-up period. The individuals whose deaths were not ascertained were considered to be alive at end of the follow-up.

The end-points used here are all-cause death (cardiovascular and noncardiovascular deaths, including sudden death) and cardiovascular death (from cerebrovascular disease, myocardial infarction, or heart failure) as classified by the French national CépiDC (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès) [18].

Statistical analyses

Continuous variables with normal or close-to-normal distributions were summarized as means \pm SDs. Continuous variables with skewed distributions were summarized as medians and boundaries of the interquartile ranges. Categorical variables were summarized as percentages. Therefore, a nonparametric analysis of variance (ANOVA) or a one-way ANOVA was used to compare continuous variables between RaVL tertiles. χ^2 testing was used for between group comparisons of dichotomous variables.

To assess the predictive value of RaVL and the predictive thresholds, all-cause and cardiovascular deaths were first estimated by Kaplan–Meier survival curves (log-rank statistic) according to the following RaVL tertiles: less than 0.4 mV, 0.4–0.7, and more than 0.7 mV. The best values of RaVL to predict all-cause and cardiovascular death were screened in univariate analyses by receiver-operating characteristic (ROC) curves (Mann–Whitney test and comparison with 50%), Harrell's C-index [19], and cubic splines.

The optimal cutoff values were identified from ROC curve analyses (the sum of the highest specificity and the highest sensitivity), from cubic splines (the first value with a hazard ratio >2), and from the highest C-index.

The prognostic value of RaVL (continuous or categorical variable) was analyzed in a multivariate Cox regression model (χ^2 statistic adjusted for age, sex, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, BMI, antihypertensive treatment, hypertensive retinopathy present vs. absent, and MDRD). Introducing an RaVL-by-time interaction into this model tested the hypothesis of proportional hazards. This interaction was not statistically significant concerning all-cause or cardiovascular death at 10 years. The performance of RaVL in predicting mortality was then compared with that of other ECG indexes; namely, Sokolow, Cornell, and Cornell voltage. A first sensitivity analysis was performed after exclusion of 19 patients with left or right bundle-branch block. A second sensitivity analysis was performed after exclusion, in turn, of 68 patients with Sokolow-Lyon index more than 3.5 mV, 95 patients with Cornell voltage criterion more than 2.8 mV, and, finally, 77 patients with Cornell product more than 2440 mm ms. Because reverse causality, if present, affects short-term rather than long-term results, regression analyses were repeated excluding the 18 patients who died during the first year of follow-up.

To estimate the additional prognostic value of each LVH criterium, we built different multivariate Cox models (same adjustments as above): no LVH criteria, introduction of each LVH criterium in turn, and, finally, introduction of multiple LVH criteria after ruling out for multicollinearity. The predictive accuracy was determined by Harrell's C-index [19]. This C-index is defined as the proportion of patients in

which the predictions and outcomes are concordant. In addition, to test the information gain in predicting the outcome on adding LVH criteria, different multivariate models that included one or several LVH criteria were compared with the model that excluded all of them using the likelihood ratio test.

The analyses used SPSS 20.0.0 program (SPSS, Chicago, Illinois, USA) and STATA 12 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). A *P* value < 0.05 was considered for statistical significance.

RESULTS

Baseline characteristics of the main cohort

On average, these 589 patients had a moderately elevated BPs (166/99 mmHg), and 80 of them (13.6%) had one or more previous cardiovascular diseases. The baseline characteristics of this group are summarized in Table 1. Nearly half of them had received at least one antihypertensive treatment: thiazide diuretic (50%), centrally acting drug (24%), antialdosterone (11%), and β -blocker (1%). Nine patients had a left bundle-branch block and 10 a right-bundle branch block. According to different electrical criteria, the prevalence of LVH ranged from 10.5% for Sokolow-Lyon index to 15.1% for Cornell voltage criterion.

In this group, 529 patients (89.8%) had a primary hypertension. The other main causes were renal parenchymal disease (2.4%) and renal artery stenosis (2.0%). Table 1 shows a comparison between the three subgroups of RaVL tertiles.

An increase in RaVL was associated with a worse risk profile. The values of RaVL and Sokolow-Lyon index were

TABLE 1. Baseline characteristics of the main cohort according to the tertiles of R wave in aVL lead

Characteristics	All	RaVL <0.4 mV	RaVL 0.4–0.7 mV	RaVL >0.7 mV	<i>P</i>
Number of individuals	589	211	189	189	
Demographic characteristics					
Age (years)	45 ± 14	38 ± 14	46 ± 12	52 ± 12	<0.001
Women/men (%)	39.6/60.4	40.8/59.2	43.4/56.6	34.4/65.6	0.183
Smoking (yes, %)	44.8	49.8	42.3	41.8	0.196
BMI (kg/m ²)	24.7 (22.1–27.5)	23.0 (20.6–25.4)	25.3 (22.7–27.5)	26.4 (23.9–28.7)	<0.001
Retinopathy (%)	52.3	38.9	51.9	68.8	<0.001
Cardiac parameters					
Heart rate (bpm)	76 ± 14	78 ± 14	76 ± 14	74 ± 15	0.007
SBP (mmHg)	166 (148–188)	157 (142–179)	166 (150–185)	180 (162–197)	<0.001
DBP (mmHg)	99 ± 18	93 ± 20	99 ± 15	104 ± 18	<0.001
PP (mmHg)	68 (58–83)	66 (56–80)	68 (56–82)	75 (60–88)	0.002
RaVL	5 (2–9)	2 (1–3)	5 (4–6)	10 (9–13)	<0.001
Sokolow-Lyon index	23 ± 10	23 ± 9	22 ± 9	26 ± 10	<0.001
Cornell voltage	19 ± 9	15 ± 8	18 ± 7	26 ± 9	<0.001
Cornell product	1600 ± 936	1215 ± 678	1459 ± 632	2172 ± 1153	<0.001
Medical history					
Diabetes (%)	9.5	7.1	10.6	11.1	0.328
History of HF (%)	5.3	2.8	2.1	11.1	<0.001
CAD (%)	2.2	0.0	2.6	4.2	0.014
PAD (%)	1.4	0.5	2.1	1.6	0.347
Stroke (%)	6.1	2.8	4.2	11.6	0.001
Treatment of HT (%)	46.5	32.7	45.5	63.0	<0.001
Biochemical variables					
eGFR (ml/min)	85 (71–99)	93 (78–109)	84 (70–98)	79 (64–92)	<0.001
Total cholesterol (g/l)	2.21 (2.00–2.51)	2.11 (1.91–2.41)	2.31 (2.01–2.58)	2.21 (2.01–2.51)	0.001

Unless otherwise stated, the data are means ± SDs or medians (interquartile ranges). bpm, beats per minute; CAD, coronary artery disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HT, hypertension; PAD, peripheral artery disease; PP, pulse pressure; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead.

not statistically different according sex, whereas Cornell voltage and Cornell product were statistically higher in women than in men (Table S2, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>). Obesity did not clearly influence Cornell voltage and Cornell product, but patients with BMI superior to 25 kg/m² had higher RaVL values and lower Sokolow-Lyon index values than those with a BMI inferior to 25 kg/m² (Table S2, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>). Electrical LVH indexes were statistically correlated with SBP, age, and MDRD. RaVL was moderately correlated with Cornell voltage and Cornell product ($R=0.459$, $P<0.001$ and $R=0.399$, $P<0.001$, respectively) but not with Sokolow-Lyon index ($R=0.081$, $P=0.058$; see Table S3, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>).

Survival analysis in the main cohort

After 10 years of follow-up, we observed 95 deaths of whom 53 from a cardiovascular cause: 20 from acute myocardial infarction, 17 from stroke, 16 from heart failure, 15 from cancer, four from violent death, 18 from other causes, and five from unknown causes. Kaplan–Meier curves (Fig. 1) show that the survival rates in the two lowest RaVL tertiles were similar and higher than the survival rate of the patients of the third tertile ($P<0.001$ for both all-cause death and cardiovascular death). The 10-year-survival free from all-cause-death was 89.1% in patients with RaVL more than 0.4 mV (23 deaths), 91.5% in patients with RaVL from 0.4 to 0.7 mV (16 deaths), and 70.4% in patients with RaVL more than 0.7 mV (56 deaths). The 10-year-survival free from cardiovascular mortality was 95.7% in patients with RaVL less than 0.4 mV (nine deaths), 95.2% in patients with RaVL from 0.4 to 0.7 mV (nine deaths), and 81.5% in patients with RaVL more than 0.7 mV (35 deaths).

Several statistical methods were used to determine the optimal prognostic value of RaVL. The results stemming from the ROC curves, the cubic splines, and the C-index are shown in Fig. 2. A black arrow indicates the best threshold in each approach. Overall, the optimal RaVL threshold value to predict cardiovascular death was 0.6 mV (Area

under ROC curve: 0.725, specificity: 56.1%, and sensitivity: 81.1%), and the optimal threshold value to predict all-cause death was 0.8 mV (Area under ROC curve: 0.662, specificity: 72.8%, and sensitivity: 58.5%). Interestingly, subgroup analyses carried out according to sex and BMI did not appreciably change these thresholds (no more than 0.1 mV, see Table 2). In the main cohort, 39.6% ($N=233$) of patients had an RaVL more than 0.6 mV and 25.6% ($N=151$) of patients had an RaVL more than 0.8 mV.

In the multivariate Cox regression analysis (adjusted for age, sex, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, BMI, antihypertensive treatment, hypertensive retinopathy, and MDRD), a 0.1 mV increase of RaVL increased the risk of all-cause death [hazard ratio: 1.07; 95% confidence interval (CI): 1.02–1.12; $P=0.010$] and of cardiovascular death (hazard ratio: 1.13; 95% CI: 1.06–1.20; $P<0.001$). Using the same multivariate Cox regression model, patients with RaVL superior to 0.6 mV had a three-fold increased risk of cardiovascular death and those with RaVL superior to 0.8 mV had a two-fold increased risk of all-cause death (Table 3).

After exclusion of the patients deceased during the first year of follow-up, the prognostic value of RaVL in the multivariate Cox regression model was shown relatively close to the previous value found in the whole cohort: each 0.1 mV increase in the RaVL multiplies the hazard ratio by 1.13 (95% CI: 1.06–1.21) for cardiovascular death and by 1.06 (95% CI: 1.01–1.11) for all-cause death. An RaVL more than 0.8 mV was associated with a hazard ratio of 2.00 (95% CI: 1.24–3.22) for all-cause death, and an RaVL more than 0.6 mV associated with a hazard ratio of 3.34 (95% CI: 1.62–7.05) for cardiovascular death.

The robustness of RaVL in predicting death was also tested in patients without other ECG criteria of LVH. In these subgroup analyses, the results were also statistically significant for cardiovascular death but of borderline significance for all-cause death (Table 3). The results were quite similar if we consider Cornell voltage criterion and Cornell product without sex correction or with 6 mm added in women instead of 8 mm (Supplementary data Table S4, <http://links.lww.com/HJH/A348>). After exclusion

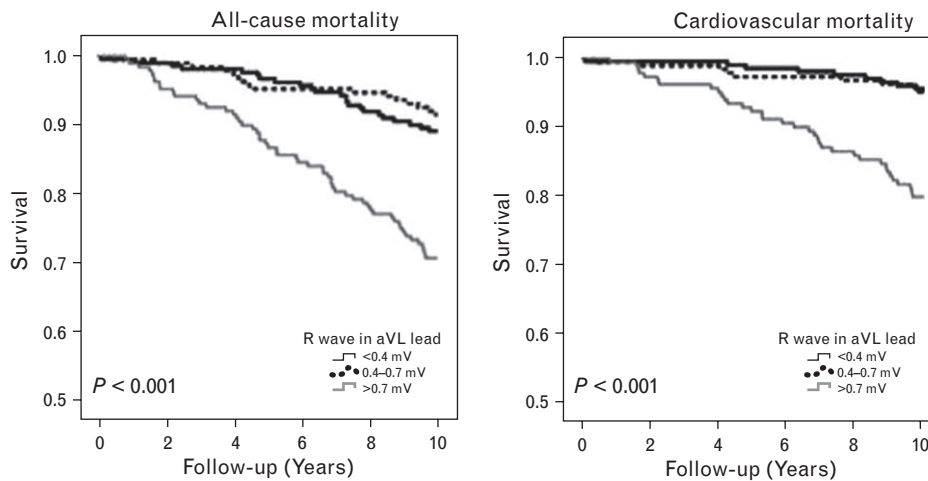


FIGURE 1 Kaplan–Meier survival curves relative to the tertiles of voltage of R wave in aVL lead (RaVL) and table of the number of patients at risk in the main cohort ($N=589$).

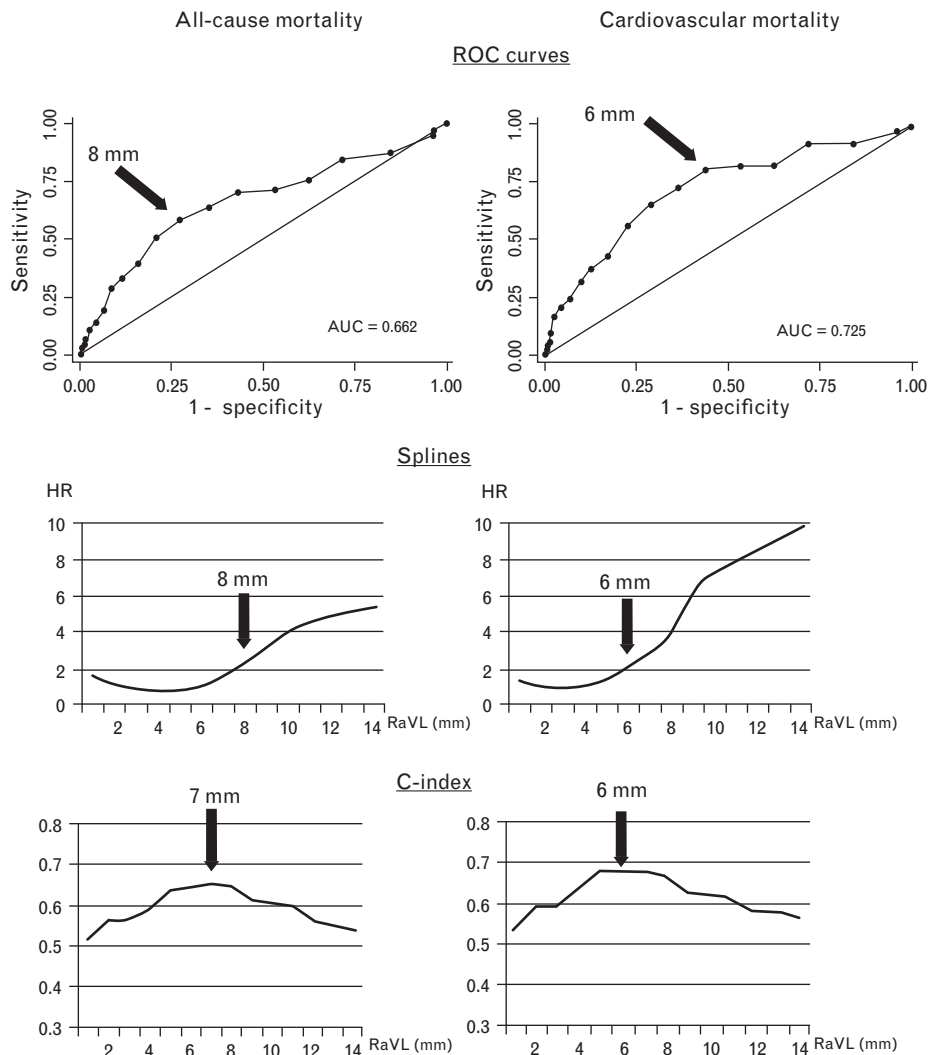


FIGURE 2 Optimal value of the R wave in aVL lead. The black arrows indicate the best threshold in each approach.

of patients with left or right bundle-branch block, RaVL remained associated with the outcomes. This was true for all-cause death (hazard ratio: 1.05; 95% CI: 1.00–1.10; $P=0.071$ per 0.1 mV increment and hazard ratio: 1.90; 95% CI: 1.18–3.05 when RaVL >0.8 mV) and cardiovascular death (hazard ratio 1.12; 95% CI: 1.05–1.20; $P=0.001$ per 0.1 mV increment and hazard ratio 2.60; 95% CI: 1.30–5.19; $P=0.007$ when RaVL >0.6 mV). Other sensitivity analyses were performed after exclusion in turn of patients with previous cardiac disease, with left axis (beyond -30°) and with right axis (beyond 90°). Overall, RaVL remained associated with all-cause and cardiovascular death (Table S5, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>). In the subgroup with left axis ($N=81$), Kaplan–Meier curves also demonstrated a trend for the association of RaVL with outcomes (Figure S1, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>).

We further performed a multivariate Cox regression analysis (same adjustment for cardiovascular risk factors, previous cardiovascular disease, MDRD, and retinopathy), including RaVL, Sokolow-Lyon index, and, in turn, Cornell

voltage or Cornell product (continuous variables for all). Cornell voltage and Cornell product could not be used together in the same survival model because of multicollinearity (the correlation was 0.919, $P<0.001$, see Table S3, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>). The model that included RaVL, Sokolow-Lyon index, and Cornell voltage showed that RaVL was the only LVH index to predict cardiovascular death (hazard ratio: 1.10; 95% CI: 1.02–1.18; $P=0.012$) and that Sokolow-Lyon index was the only index to predict all-cause death (hazard ratio: 1.03; 95% CI: 1.00–1.06; $P=0.023$). The model that included RaVL, Sokolow-Lyon index, and Cornell product showed quite similar results: RaVL was the only index associated with cardiovascular death (hazard ratio: 1.11; 95% CI: 1.03–1.19; $P=0.005$) and Sokolow-Lyon was the only index associated with all-cause death (hazard ratio: 1.03; 95% CI: 1.00–1.05; $P=0.038$).

The additional value of each electrical LVH index to the classical cardiovascular risk factors (i.e. age, sex, SBP, total cholesterol, smoking status, diabetes mellitus, and history of CVD) and other target-organ damage (MDRD and

TABLE 2. Optimal values of R wave in aVL lead to predict all-cause and cardiovascular deaths in the main cohort

Patients and method	All-cause mortality	Cardiovascular mortality
All (N = 589)		
ROC curves	0.8 mV	0.6 mV
Splines	0.8 mV	0.6 mV
C-index	0.7 mV	0.6 mV
Men (N = 356)		
ROC curves	0.8 mV	0.6 mV
Splines	0.8 mV	0.6 mV
C-index	0.7 mV	0.6 mV
Women (N = 233)		
ROC curves	0.8 mV	0.6 mV
Splines	0.8 mV	0.6 mV
C-index	0.7 mV	0.7 mV
BMI < 25 (N = 309)		
ROC curves	0.7 mV	0.7 mV
Splines	0.7 mV	0.6 mV
C-index	0.8 mV	0.6 mV
BMI > 25 (N = 280)		
ROC curves	0.8 mV	0.6 mV
Splines	0.8 mV	0.6 mV
C-index	0.8 mV	0.6 mV

ROC, receiver-operating characteristic.

hypertensive retinopathy) was tested using the C-index and the Likelihood Ratio Test (Table 4). The C-index increased slightly with each ECG LVH index added to the model built for the prediction of all-cause death, except Sokolow index. The C-index increased with all ECG indexes, especially with RaVL, for the prediction of cardiovascular death. The information gain for each additional LVH index in predicting cardiovascular death was statistically significant, except for Sokolow-Lyon index (*P* value with likelihood ratio test < 0.05). The information gain for each additional LVH index in predicting all-cause death was statistically

significant only with Sokolow-Lyon index and RaVL (*P* values with likelihood ratio test < 0.05). Of note, the model that used three electrical LVH indexes was statistically superior to the model that included only RaVL to predict all-cause death (*P* = 0.028) but not cardiovascular death (*P* = 0.180). The same analyses were performed with two other sex corrections for Cornell voltage criterion and Cornell product: no sex correction and with 6 mm added in women. The results were quite similar (Table S6, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>).

Validation of the RaVL cutoffs in the ancillary cohort

The ancillary cohort was composed of 252 men who had similar ages and RaVL amplitudes as the main cohort; however, the baseline characteristics of this ancillary cohort showed higher risk profiles (Table S7, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>). After 10 years of follow-up, we observed 83 deaths of whom 44 from cardiovascular cause: 14 from acute myocardial infarction, 13 from stroke, 17 from heart failure, 14 from cancer, two from violent death, 20 from other causes, and three from unknown causes. Kaplan–Meier curves showed that the two previously determined thresholds for cardiovascular and all-cause-death (0.6 and 0.8 mV, respectively) were highly discriminant (Figure S2, Supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A348>). Consistently, the sensitivity and specificity linked to the 0.6 mV threshold in predicting cardiovascular death were 75.0 and 50.0% and those linked to the 0.8 mV threshold in predicting all-cause death were 40.0 and 71.0%, respectively. These values are close to those obtained in the main cohort. In the ancillary cohort, 46.4% (*N* = 117) of patients had an RaVL more than 0.6 mV and 32.5% (*N* = 82) had an RaVL more than 0.8 mV.

TABLE 3. Results of the Cox regression model multivariate analysis after 10 years of follow-up of the main cohort

Patients and RaVL values	All-cause death		Cardiovascular death	
	HR [95% CI]	<i>P</i> value	HR [95% CI]	<i>P</i> value
All patients (N = 589)				
RaVL per + 0.1 mV	1.07 [1.02–1.12]	0.010	1.13 [1.06–1.20]	<0.001
RaVL <0.6 vs. ≥ 0.6 mV	1.77 [1.09–2.85]	0.020	2.89 [1.47–5.68]	0.002
RaVL <0.7 vs. ≥ 0.7 mV	1.98 [1.23–3.17]	0.005	2.72 [1.44–5.16]	0.002
RaVL <0.8 vs. ≥ 0.8 mV	2.04 [1.30–3.22]	0.002	2.43 [1.33–4.44]	0.004
Patients with Sokolow-Lyon index <3.5 mV (N = 521)				
RaVL per + 0.1 mV	1.07 [1.01–1.14]	0.016	1.11 [1.03–1.20]	0.006
RaVL <0.6 vs. ≥ 0.6 mV	1.85 [1.08–3.19]	0.025	3.01 [1.39–6.54]	<0.001
RaVL <0.7 vs. ≥ 0.7 mV	2.12 [1.24–3.62]	0.006	2.75 [1.34–5.64]	0.006
RaVL <0.8 vs. ≥ 0.8 mV	2.13 [1.28–3.53]	0.004	2.28 [1.16–4.47]	0.017
Patients with Cornell voltage <2.8 mV (N = 494)				
RaVL per + 0.1 mV	1.05 [0.97–1.11]	0.278	1.08 [0.99–1.19]	0.100
RaVL <0.6 vs. ≥ 0.6 mV	1.61 [0.94–2.76]	0.086	2.29 [1.06–4.99]	0.036
RaVL <0.7 vs. ≥ 0.7 mV	1.72 [0.99–3.00]	0.053	1.94 [0.90–4.19]	0.090
RaVL <0.8 vs. ≥ 0.8 mV	1.66 [0.96–2.86]	0.069	1.58 [0.73–3.41]	0.244
Patients with Cornell product <2440 mV × ms (N = 512)				
RaVL per + 0.1 mV	1.03 [0.97–1.10]	0.322	1.10 [1.01–1.20]	0.024
RaVL <0.6 vs. ≥ 0.6 mV	1.60 [0.94–2.73]	0.083	2.53 [1.18–5.41]	0.017
RaVL <0.7 vs. ≥ 0.7 mV	1.76 [1.02–3.01]	0.041	2.23 [1.06–4.67]	0.034
RaVL <0.8 vs. ≥ 0.8 mV	1.66 [0.98–2.82]	0.061	1.85 [0.90–3.80]	0.095

Multivariate hazard ratio of RaVL for all-cause and cardiovascular deaths using a Cox regression model adjusted for age (continuous variable), sex, SBP (continuous variable), diabetes, total cholesterol (continuous variable), smoking status, antihypertensive treatment, estimated glomerular filtration rate, hypertensive retinopathy, BMI (continuous variable), and previous cardiovascular disease. HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

TABLE 4. Predictive accuracy and information gain for left ventricular hypertrophy ECG criteria (N = 589)

LVH ECG criteria	All-cause death				Cardiovascular death			
	C-index	Additional value ^a	P value ^b	Chi-2	C-index	Additional value ^a	P value ^b	Chi-2
RaVL, Sokolow, and C. product (+8 mm)	0.782	0.007	0.002	110.1	0.835	0.015	<0.001	92.6
RaVL, Sokolow, and C. voltage (+8 mm)	0.782	0.007	0.002	110.4	0.833	0.013	<0.001	91.5
RaVL, SV3, and Sokolow	0.781	0.006	0.002	110.2	0.835	0.015	<0.001	92.1
Sokolow and C. voltage (+8 mm)	0.782	0.007	0.004	108.9	0.825	0.005	0.025	83.8
Sokolow and C. product (+8 mm)	0.782	0.007	0.005	108.7	0.825	0.005	0.027	83.7
Sokolow and RaVL	0.781	0.006	0.002	110.1	0.832	0.012	<0.001	90.3
C. voltage (+8 mm) and RaVL	0.776	0.001	0.025	105.8	0.832	0.012	<0.001	91.3
RaVL and SV3	0.776	0.001	0.026	105.7	0.833	0.013	<0.001	91.7
C. product (+8 mm) and RaVL	0.777	0.002	0.020	106.2	0.834	0.013	<0.001	92.2
RaVL	0.776	0.001	0.028	105.6	0.831	0.011	<0.001	90.4
SV3	0.775	0.000	0.584	101.1	0.820	0.000	0.192	80.5
C. product (+8 mm)	0.776	0.001	0.147	102.9	0.826	0.006	0.027	83.7
C. voltage (+8 mm)	0.776	0.001	0.180	102.6	0.825	0.005	0.024	83.9
Sokolow	0.781	0.006	0.006	108.3	0.821	0.001	0.317	79.8
None	0.775	–	–	100.8	0.820	–	–	78.8

Multivariate hazard ratio for all-cause and cardiovascular death using a Cox regression model adjusted for age (continuous), sex, SBP (continuous variable), diabetes, total cholesterol (continuous variable), smoking status, antihypertensive treatment, BMI (continuous variable), estimated glomerular filtration rate, hypertensive retinopathy, and previous CV diseases.

^aAdditional prognostic value: value to add to the C-index when the LVH-ECG criteria are used singly or jointly.

^bP value of the likelihood ratio test in comparison with the model, including non-LVH criteria C: Cornell, +8 mm: 8 mm added in women.

DISCUSSION

The present study was carried out on two independent cohorts of hypertensive individuals with a long follow-up and slightly different risk profiles. It shows for the first time the strong prognostic value of RaVL in predicting all-cause and cardiovascular mortalities. Furthermore, RaVL was found able to pick-up high-risk patients when other classical and more sophisticated indexes (Sokolow index, Cornell voltage, and Cornell product) could not.

Generally, RaVL increases when the heart is horizontal – an anatomical position frequently present in old and obese patients – or in the presence of LVH or left ventricle enlargement [14]. In the present study, RaVL increases were associated with age, BP levels, BMI, target-organ damage (hypertensive retinopathy and kidney dysfunction), other LVH indexes (Cornell voltage and Cornell product), and the presence of previous cardiovascular diseases. All these observations confirm the strong link between RaVL and the cardiovascular risk probably because RaVL is a strong indicator of cardiac remodeling. The tight relationship between RaVL and the LVM is the most likely explanation for its strong prognostic value [20], which is confirmed here on mortality outcomes.

The present study shows also clearly that RaVL has, on average, a greater prognostic value than the three other indices tested. This was shown by a Cox regression analysis, by the C-index approach, and by the fact that RaVL kept a prognostic significance even when the classical indexes were negative. The prognostic value of Cornell voltage was validated 30 years ago after comparisons with echocardiographic LVM [21], but this index presents some drawbacks. Indeed, adult women have a slightly lower upper limit of QRS voltage than men, with a large variability for SV3 [10], one component of Cornell voltage and product. Moreover, obesity was shown associated with an increased LVM (by TTE) but not with an increased QRS voltage in precordial leads [22–26]. This may be because of the adipose tissue

that lengthens the distance between the heart and the chest-wall electrodes. Similarly, the Sokolow-Lyon index was shown to underestimate LVH in obese patients [22–24,26]. On the contrary, RaVL has several interesting advantages that participate to its good performance: it is simple and highly reproducible as demonstrated by Gosse *et al.* [10]. Indeed, RaVL had a better interreader reproducibility and a lower variability between two successive ECGs in comparison with SV3, Sokolow index, or Cornell index. Apart from that, it is not underestimated in case of obesity as shown here. These features are probably because of the fact that RaVL does not require thoracic leads, which is undoubtedly a source of variability. The foreseeable advantages of RaVL are confirmed in the present study and reinforced with the demonstration of its superiority over other more widely used indices.

The current European guidelines on hypertension proposed an RaVL cutoff more than 1.1 mV for the diagnosis of LVH [7]. This cutoff has a specificity of 100% (as described in the old radiographic study of Sokolow and Lyon [14]) but has probably a very low sensitivity. We report here a much lower threshold, around 0.6 mV, for cardiovascular mortality with only marginal changes according to sex and BMI. Interestingly, this threshold was validated in an independent cohort with a slightly different risk profiles, strengthening the validity of our conclusion. In addition, a threshold of 0.6 or 0.55 mV has already been proposed as the best compromise between sensitivity and specificity in detecting LVH by TTE [10,11]. In another study by our group, the optimal RaVL cutoff for detecting cardiac MRI LVH was 0.65 mV [20]. Finally, this value is in accordance with previous studies that demonstrated the accuracy of RaVL in predicting cardiovascular events [10,12]. In fine, the use of a threshold close to 0.6 mV to stratify patients for cardiovascular mortality seems consistent with several studies and should be the preferred one.

The current European guidelines on hypertension cited also two other ECG criteria on top of RaVL to detect LVH:

Sokolow-Lyon more than 3.5 mV and Cornell voltage duration product more than 2440 mm ms [7]. However, the present study demonstrated that the value of a composite of these three ECG indexes was marginal in comparison with RaVL alone.

The 2009 American Heart Association/American College Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society listed as many as 35 ECG-LVH criteria based on the following: limb lead voltage, precordial lead voltage, combination of limb and precordial voltage, combinations of voltage and non-voltage criteria, and specific criteria for patients with left anterior fascicular block and right bundle-branch block [27]. However, so many indexes for LVH diagnosis tend to limit their use in daily practice, not only by general practitioners, but also by cardiologists. Moreover, the power of the most commonly used ECG criteria to rule out the diagnosis of LVH in patients with hypertension is poor [9]. The present study shows that RaVL has several assets for being considered as the first-line ECG index in hypertension work-up: it is simple, reproducible, only marginally influenced by sex and BMI, and, above all, is a strong predictor of cardiovascular events.

Limits

The extrapolation of the present results to different ethnic groups cannot be readily supported because our population was mainly composed of whites (more than 95%). Namely, African-American patients have higher ECG voltages than Euro-Americans even when matched for left ventricle mass; this may increase the sensitivity and decrease the specificity of ECG in the diagnosis of LVH in these patients [8]. Moreover, we could not explore the optimal threshold of RaVL in young patients (<35 years), because the number of events in this subgroup was too low. In addition, the low incidence of right and left bundle-branch blocks did allow determining the prognostic value of RaVL in the presence of conduction disorders. Yet, our study has several major strengths: the size of the cohort, the robustness of the outcomes, the number of events, an extensive adjustment for risk factors and target-organ damages, including hypertensive retinopathy, and, finally, a validation of the results of the main analysis in an independent cohort. Finally, the prognostic value of RaVL remains present despite an extensive number of sensitivity analyses; this strengthens the robustness of our findings.

Perspectives

Our results suggest that the amplitude of RaVL, a simple index on ECG, offers a better predictive value for all-cause and cardiovascular deaths than other more sophisticated indexes. On the basis of these results and on previous ones, a universal RaVL cutoff of 0.6 mV seems adequate to consider that hypertensive patients above this threshold are at high cardiovascular risk. This index may be recommended as first-line indicator in every hypertensive individual.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like here to acknowledge the major contribution of Dr Alain Froment for the generation of the

cohort. The authors also thank Jean Iwaz (Hospices Civils de Lyon, France) for a thorough editing of the article.

Sources of funding: None external to the authors' affiliation institutions.

Conflicts of interest

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests associated with this article (no support from any organization for the submitted work, no financial relationships with any organization that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years, no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work).

REFERENCES

1. Frohlich ED, Gonzalez A, Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptative cardiomyocytic hypertrophy. *J Hypertens* 2011; 29:17–26.
2. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60:560–565.
3. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317:787–792.
4. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, *et al.* Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28:284–289.
5. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–1793.
6. Havranek EP, Emsermann CD, Froshaug DN, Masoudi FA, Krantz MJ, Hanratty R, *et al.* Thresholds in the relationship between mortality and left ventricular hypertrophy defined by electrocardiography. *J Electrocardiol* 2008; 41:342–350.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
8. Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivananthan M. New gender specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy recalibration against cardiac MRI. *Hypertension* 2004; 44:e13.
9. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335:711.
10. Gosse P, Jan E, Coulon P, Cremer A, Papaioannou G, Yeim S. ECG detection of left ventricular hypertrophy: the simple, the better? *J Hypertens* 2012; 30:990–996.
11. Rodrigues SL, Angelo LC, Baldo MP, Dantas EM, Barcelos AM, Pereira AC, *et al.* Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL: population-based study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102:653–659.
12. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, *et al.* The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27:1697–1704.
13. Courand PY, Milon H, Gustin MP, Froment A, Bricca G, Lantelme P. Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:484–491.
14. Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy using a new electrocardiographic left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161–186.
15. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75:565–572.

16. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:417–423.
17. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268:336–345.
18. Pavillon G, Laurent F. Certification and classification of cause of death. *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire* 2003; 30–31:134–138.
19. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15:361–387.
20. Courand PY, Gaudebout N, Mouly-Bertin C, Thomson V, Fauvel JP, Bricca G, Lantelme P. Biological, electrical, and echocardiographic indices versus cardiac magnetic resonance imaging in diagnosing left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2013. doi: 10.1038/hr.2013.147.
21. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, Phillips MC. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:572–580.
22. Norman JE Jr, Levy D. Improved electrocardiographic detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy: results of a correlated data base approach. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1022–1029.
23. Nath A, Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left and right ventricular hypertrophy in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1988; 62:126–130.
24. Abergel E, Tase M, Menard J, Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 77:739–744.
25. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B, LIFE Study Group. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2000; 35:13–18.
26. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of left ventricular hypertrophy: test performance in relation to definition of hypertrophy and presence of obesity. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:124–131.
27. Hancock FW, Deal BJ, Mirvis BM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part V: electrocardiogram changes associated with chamber hypertrophy a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology: the American College of Cardiology Foundation, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:992–1002.

Reviewers' Summary Evaluations

Reviewer 1

The paper by Courand *et al.* shows that elevated RaVL is associated with increased risks of all-cause cardiovascular mortality. Moreover, RaVL predicts better than other ECG-LVH criteria cardiovascular mortality. This is a relatively large study with a long-term (10 years) follow-up. This ECG criterion should be included in the evaluation of hypertensive patients. Since the authors did not compare the predictive value of RaVL to echocardiographic LVH, we don't know whether this index is equivalent to echocardiography LVH.

Reviewer 2

This paper is another contribution to the interest of measuring R wave in aVL. It is certainly the simpler, faster and more reproducible way to get information from ECG on the presence of LVH but also as demonstrated in this paper, on the risk of cardiovascular mortality. The main strengths of this study are the relatively large sample and the strong end-point. However these results obtained in Caucasian populations need to be confirmed in other populations before simple RaVL measurements be proposed as the first indices to measure in ECG detection of LVH.

Supplementary data

Table S1. Interobserver and intraobserver reproductibility of ECG voltage.

	Intraobserver reproductibility		Interobserver reproductibility	
	R	SD of differences	R	SD of differences
RaVL (mm)	0.99	0.41	0.98	0.48
SV1 (mm)	0.98	0.55	0.95	1.98
SV3 (mm)	0.97	0.51	0.95	1.27
RV5 (mm)	0.98	0.43	0.96	1.67
RV6 (mm)	0.98	0.69	0.96	1.83

R, intra class coefficient of correlation; SD, standard deviation

Table S2. Influence of the demographic characteristics on the LVH criteria in the main cohort.

Indexes	All N=589	Women N=233	Men N=356	P	BMI <25 N=309	BMI >25 N=280	P
RaVL	5 (2-9)	5 (2-8)	5 (2-9)	0.243	4 (2-7)	7 (4-10)	<0.001
Sokolow-Lyon Index	23 ± 10	23 ± 10	24 ± 9	0.282	25 ± 10	22 ± 9	<0.001
Cornell Voltage	19 ± 9	22 ± 9	17 ± 9	<0.001	19 ± 10	20 ± 9	0.160
Cornell Product	1600 ± 936	1819 ± 971	1455 ± 884	<0.001	1540 ± 976	1666 ± 888	0.105

Unless otherwise stated, the data are means ± SDs or medians (interquartile ranges).

RaVL, Sokolow-Lyon Index, and Cornell Voltage are expressed in mm and Cornell product in mm*ms.

Table S3. Correlation between the electrical ECG index and the other variables.

Variables	RaVL		Sokolow-Lyon		Cornell Voltage		Cornell Product	
	R	P	R	P	R	P	R	P
Age	0.448	<0.001	- 0.064	0.126	0.230	<0.001	0.210	<0.001
BMI	0.362	<0.001	- 0.207	<0.001	0.016	0.699	0.030	0.466
SBP	0.284	<0.001	0.346	<0.001	0.329	<0.001	0.254	<0.001
MDRD	-0.296	<0.001	- 0.050	0.238	- 0.191	<0.001	- 0.174	<0.001
Sokolow-Lyon	0.081	0.058	-	-	0.269	<0.001	0.267	<0.001
Cornell Voltage	0.459	<0.001	0.269	<0.001	-	-	0.919	<0.001
Cornell Product	0.399	<0.001	0.267	<0.001	0.919	<0.001	-	-

A logarithmic transformation was applied for RaVL, BMI, SBP, and MDRD. The correlations between the variables were assessed with a linear regression analysis. R, Pearson's coefficient of correlation; SBP, systolic blood pressure; BMI, body mass index; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead.

Table S4. Results of the Cox regression model multivariate analysis after 10 years of follow-up of the main cohort according to different correction for gender.

Patients and RaVL values	All-cause death		Cardiovascular death	
	HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
<i>Patients with Cornell Voltage <2.8 mV (No correction for gender, N=520)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.04 [0.98-1.11]	0.210	1.10 [1.01-1.20]	0.035
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.47 [0.87-2.48]	0.150	2.22 [1.03-4.78]	0.041
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.63 [0.96-2.76]	0.071	1.98 [0.94-4.17]	0.073
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.71 [1.02-2.88]	0.042	1.87 [0.90-3.92]	0.095
<i>Patients with Cornell Product <2440 mV*ms (No correction for gender, N=533)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.03 [0.97-1.10]	0.330	1.11 [1.02-1.20]	0.014
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.50 [0.89-2.52]	0.125	2.43 [1.15-5.14]	0.020
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.65 [0.98-2.78]	0.060	2.12 [1.03-4.37]	0.041
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.58 [0.95-2.64]	0.081	1.79 [0.88-3.63]	0.107
<i>Patients with Cornell Voltage <2.8 mV (6 mm correction for women, N=496)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.03 [0.97-1.11]	0.334	1.07 [0.97-1.18]	0.163
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.52 [0.88-2.61]	0.133	2.14 [0.98-4.70]	0.058
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.68 [0.96-2.92]	0.068	1.88 [0.86-4.09]	0.114
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.68 [0.97-2.90]	0.063	1.68 [0.77-3.66]	0.196
<i>Patients with Cornell Product <2440 mV*ms (6 mm correction for women, N=522)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.03 [0.97-1.10]	0.349	1.10 [1.01-1.20]	0.032
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.56 [0.93-2.63]	0.095	2.41 [1.14-5.13]	0.022
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.72 [1.02-2.92]	0.044	2.10 [1.01-4.36]	0.047
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.64 [0.98-2.76]	0.062	1.76 [0.86-3.61]	0.121

Multivariate hazard ratio of RaVL for all-cause and cardiovascular deaths using a Cox regression model adjusted for age (continuous variable), sex, systolic blood pressure (continuous variable), diabetes, total cholesterol (continuous variable), smoking status, antihypertensive treatment, estimated glomerular filtration rate, hypertensive retinopathy, body mass index (continuous variable), and previous cardiovascular disease. HR: Hazard Ratio, CI: confidence interval.

Table S5. Results of the Cox regression model multivariate analysis after 10 years of follow-up of the main cohort.

Patients and RaVL values	All-cause death		Cardiovascular death	
	HR [95% CI]	P value	HR [95% CI]	P value
<i>All patients (N=589)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.07 [1.02-1.12]	0.010	1.13 [1.06-1.20]	<0.001
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.77 [1.09-2.85]	0.020	2.89 [1.47-5.68]	0.002
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.98 [1.23-3.17]	0.005	2.72 [1.44-5.16]	0.002
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	2.04 [1.30-3.22]	0.002	2.43 [1.33-4.44]	0.004
<i>Patients without cardiac disease (N=547)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.07 [1.01-1.13]	0.022	1.13 [1.05-1.22]	0.001
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.84 [1.10-3.08]	0.020	2.97 [1.42-6.22]	0.004
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.97 [1.19-3.26]	0.008	2.59 [1.30-5.17]	0.007
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	2.14 [1.31-3.49]	0.002	2.51 [1.28-4.90]	0.007
<i>Patients without left axis beyond -30° (N=508)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.05 [0.98-1.12]	0.154	1.13 [1.03-1.24]	0.007
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.48 [0.86-2.52]	0.154	2.15 [0.99-4.69]	0.055
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.67 [0.97-2.87]	0.063	2.03 [0.94-4.39]	0.071
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.94 [1.14-3.31]	0.014	2.11 [0.99-4.52]	0.054
<i>Patients without right axis beyond 90° (N=584)</i>				
RaVL per +0.1 mV	1.06 [1.01-1.12]	0.015	1.12 [1.06-1.20]	<0.001
RaVL <0.6 vs. ≥0.6 mV	1.70 [1.05-2.74]	0.031	2.71 [1.38-5.34]	0.004
RaVL <0.7 vs. ≥0.7 mV	1.89 [1.18-3.05]	0.009	2.53 [1.33-4.82]	0.005
RaVL <0.8 vs. ≥0.8 mV	1.96 [1.24-3.09]	0.004	2.25 [1.22-4.14]	0.009

Multivariate hazard ratio of RaVL for all-cause and cardiovascular deaths using a Cox regression model adjusted for age (continuous variable), sex, systolic blood pressure (continuous variable), diabetes, total cholesterol (continuous variable), smoking status, antihypertensive treatment, estimated glomerular filtration rate, hypertensive retinopathy, body mass index (continuous variable), and previous cardiovascular disease. HR: Hazard Ratio, CI: confidence interval.

Table S6: Predictive accuracy and information gain for LVH ECG criteria (N=589)

LVH ECG criteria	All-cause death				Cardiovascular death			
	C-Index	Additional value*	p value†	Chi-2	C-Index	Additional value*	p value†	Chi-2
RaVL, Sokolow, C. Product (+6 mm)	0.782	0.007	0.002	110.1	0.836	0.016	<0.001	93.8
RaVL, Sokolow, C. Voltage (+6 mm)	0.781	0.006	0.002	110.3	0.835	0.015	<0.001	92.0
RaVL, Sokolow, C. Product (+0 mm)	0.782	0.007	0.002	110.1	0.836	0.016	<0.001	93.7
RaVL, Sokolow, C. Voltage (+0 mm)	0.781	0.006	0.002	110.3	0.835	0.015	<0.001	92.0
RaVL, SV3, Sokolow	0.781	0.006	0.002	110.2	0.835	0.015	<0.001	92.1
RaVL, SV3	0.776	0.001	0.026	105.7	0.833	0.013	<0.001	91.7
RaVL	0.776	0.001	0.028	105.6	0.831	0.011	<0.001	90.4
SV3	0.775	0.000	0.584	101.1	0.820	0.000	0.192	80.5
C. Product (+6mm)	0.778	0.002	0.074	104.0	0.829	0.009	0.007	86.2
C. Voltage (+6mm)	0.777	0.002	0.129	103.1	0.827	0.007	0.008	85.9
C. Product (+0mm)	0.778	0.003	0.078	103.9	0.829	0.009	0.006	86.3
C. Voltage (+0mm)	0.777	0.002	0.129	103.1	0.827	0.007	0.008	85.9
Sokolow	0.781	0.006	0.006	108.3	0.821	0.001	0.317	79.8
None	0.775	-	-	100.8	0.820	-	-	78.8

* Additional prognostic value: value to add to the C-index when the LVH-ECG criteria are used singly or jointly

† P value of the likelihood ratio test in comparison with the model including non LVH criteria

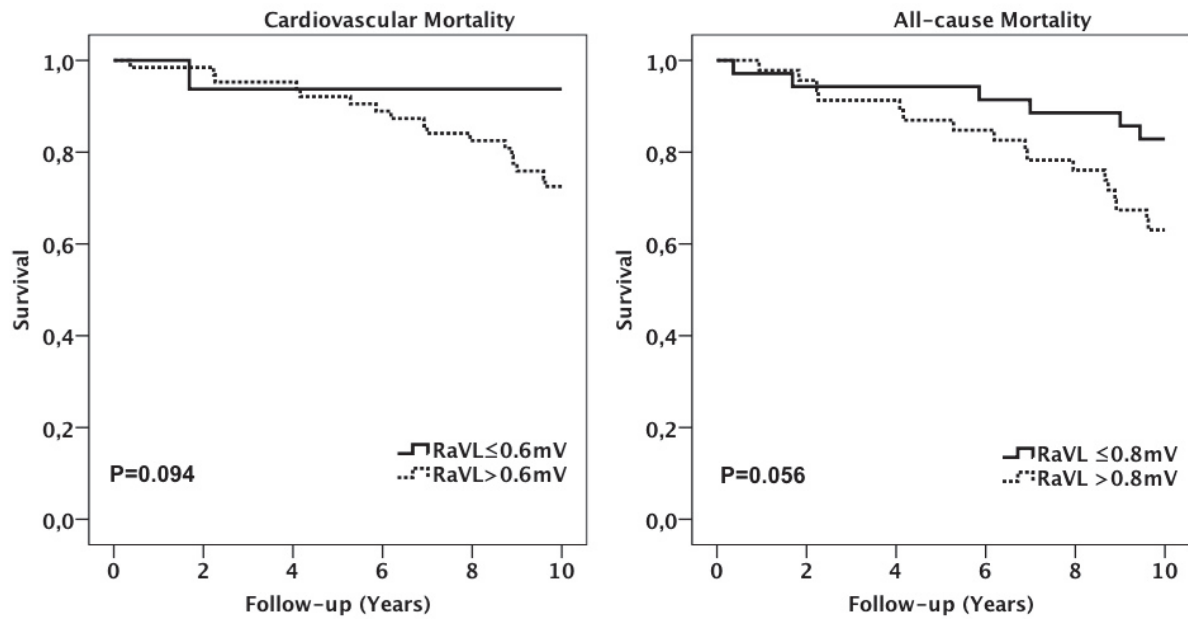
C.: Cornell, +0mm: no correction for gender, +6mm: 6mm added in women

Table S7. Comparison of the baseline characteristics between the main and the ancillary cohort.

	First Cohort	Secondary Cohort	P
<i>Number of subjects</i>	589	252	
<i>Demographic characteristics</i>			
Age (Years)	45 ± 14	46 ± 12	0.444
Women/Men (%)	39.6/60.4	0/100	<0.001
Smoking (Yes, %)	44.8	76.2	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.7 (22.1-27.5)	25.3 (23.3-27.7)	0.024
<i>Cardiac parameters</i>			
Heart rate (bpm)	76 ± 14	74 ± 14	0.019
SBP (mm Hg)	166 (148-188)	177 (160-205)	<0.001
DBP (mm Hg)	99 ± 18	108 ± 21	<0.001
PP (mm Hg)	68 (58-83)	75 (60-90)	0.008
RaVL	5 (2-9)	6 (3-10)	0.323
Sokolow-Lyon Index	23 ± 10	29 ± 13	<0.001
Retinopathy (%)	52.3	73.4	<0.001
<i>Medical history</i>			
Diabetes (%)	9.5	17.9	0.001
History of HF (%)	5.3	15.5	<0.001
CAD (%)	2.2	9.9	<0.001
PAD (%)	1.4	5.2	0.023
Stroke (%)	6.1	11.1	0.012
Treatment of HT (%)	46.5	45.6	0.814
<i>Biochemical variables</i>			
eGFR (mL/min)	85 (71-99)	79 (60-96)	<0.001
Total cholesterol (g/L)	2.21 (2.00-2.51)	2.31 (2.01-2.61)	0.016

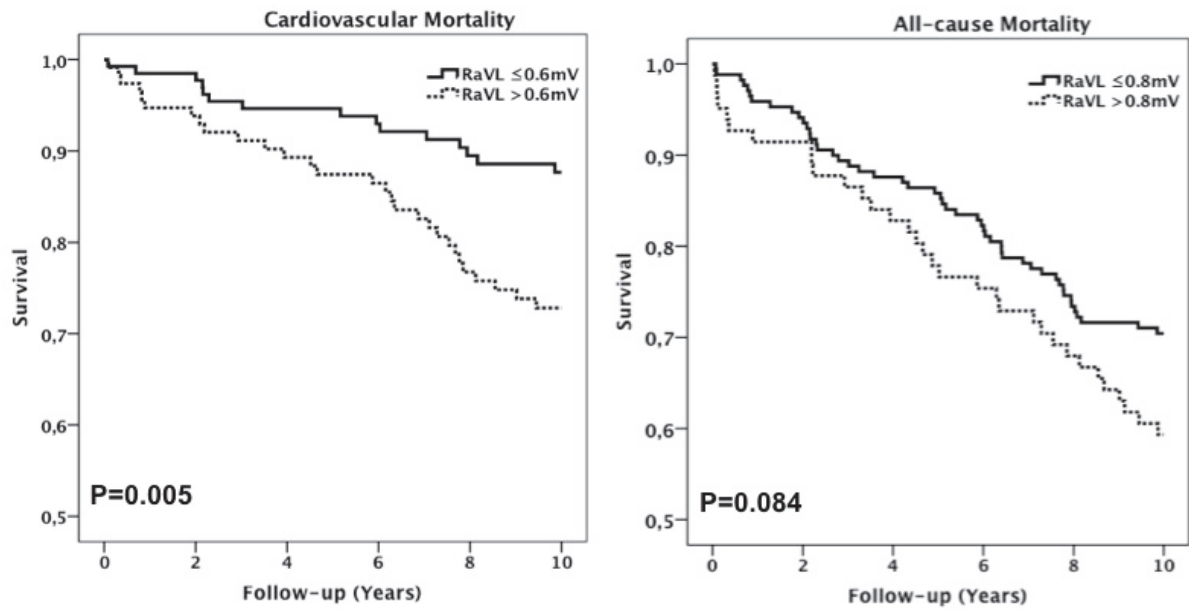
Unless otherwise stated, the data are means ± SDs or medians (interquartile ranges).

Figure S1. Kaplan-Meier survival curves relative to the voltage of R wave in aVL lead (RaVL) in patients with left axis beyond -30° (N=81).



	Follow-up (years)					
	Start	2	4	6	8	10
RaVL <0.6 mV	16	15	15	15	15	15
RaVL >0.6 mV	65	62	60	56	50	42
RaVL <0.8mV	35	33	33	32	30	28
RaVL >0.8 mV	46	44	42	39	35	28

Figure S2. Kaplan-Meier survival curves relative to the voltage of R wave in aVL lead (RaVL) in the ancillary cohort (N = 252).



	Follow-up (years)					
	Start	2	4	6	8	10
RaVL <0.6 mV	135	128	118	111	100	95
RaVL >0.6 mV	117	105	96	89	79	70
RaVL <0.8mV	170	159	148	139	124	118
RaVL >0.8 mV	82	74	68	61	55	47

ORIGINAL ARTICLE

Biological, electrical and echocardiographic indices versus cardiac magnetic resonance imaging in diagnosing left ventricular hypertrophy

Pierre-Yves Courand^{1,2,3,7}, Nathalie Gaudebout^{4,7}, Carine Mouly-Bertin¹, Vivien Thomson⁵, Jean-Pierre Fauvel^{2,3,6}, Giampiero Bricca^{2,3} and Pierre Lantelme^{1,2,3,4}

The aim of this study was to compare the diagnostic performance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), electrocardiographic (ECG) criteria and transthoracic echocardiography (TTE) versus cardiac magnetic resonance imaging in detecting left ventricular hypertrophy (LVH). The study included 42 hypertensive subjects with mean \pm s.d. age 48.1 ± 12.3 years, 57.1% men, 24-h ambulatory blood pressure 144/89 mm Hg, left ventricular ejection fraction $> 50\%$, without symptoms of heart failure, and not taking any drugs that interfere with hormonal regulation. The accuracies of the methods in detecting LVH were compared at two diagnostic LVH cutoffs: low, 83 g m^{-2} in men and 67 g m^{-2} in women; and high, 96 g m^{-2} in men and 81 g m^{-2} in women. With the low and high LVH cutoffs, the areas under the receiver-operating characteristic curves and the optimal values for NT-proBNP were 0.761, 0.849, 200 and 421 pg ml^{-1} , respectively. An NT-proBNP level under 30 pg ml^{-1} ruled out LVH with 100% sensitivity. The optimal values and literature-based values of NT-proBNP allowed a correct classification of 73–81% of the subjects. In 80–90% of the cases, the diagnostic accuracy of NT-proBNP was close to that of ECG criteria but lower than that of TTE criteria. Interestingly, combining ECG criteria and NT-proBNP level improved the diagnostic performance to be at least comparable to that of TTE: the percentages of correctly classified subjects were 73–95% vs. 67–86%, respectively. Of note, the range considers both diagnostic LVH cutoffs. The simultaneous use of ECG criteria and NT-proBNP plasma levels seemed to be powerful enough to detect LVH in most hypertensive subjects.

Hypertension Research advance online publication, 17 October 2013; doi:10.1038/hr.2013.147

Keywords: cardiac magnetic resonance imaging; hypertension; left ventricular hypertrophy; NT-proBNP; transthoracic echocardiography

INTRODUCTION

Left ventricular hypertrophy (LVH) has frequently been shown to be a powerful prognostic marker in hypertensive subjects.^{1–3} Among the numerous diagnostic tools that can be used to detect LVH, the electrocardiographic (ECG) criteria are easily available and generally have a high specificity but a low sensitivity (90% and 30%, respectively).⁴ Transthoracic echocardiography (TTE) improves LVH detection to levels of sensitivity and specificity near 90%⁵ but presents many limits, among which are an overestimation of the left ventricular mass (LVM), poor reproducibility, high cost and result unavailability in more than 10% of hypertensive subjects for technical reasons.^{6–8} Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is currently the gold standard for assessing LVM. This technique provides high-resolution images with excellent reproducibility.^{9–11}

However, CMR is neither readily available nor cost-effective for LVM assessment in the routine evaluation of hypertensive subjects.

The use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) may be an alternative method to detect LVH in hypertensive subjects. Indeed, NT-proBNP plasma level is correlated with the TTE LVM index (LVMI).^{12,13} In addition, NT-proBNP has been compared with CMR in one study;¹⁴ its diagnostic value for LVH seemed sufficient, but the study included only 27 participants.

As the respective values of NT-proBNP, ECG and TTE in assessing LVH are currently unknown, the objective of the present study was to compare the diagnostic accuracies of these three methods with each other and to the accuracy of CMR, the reference method. The value of combining these markers was also tested.

¹Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence Center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ²Génomique Fonctionnelle de l'Hypertension artérielle, Université Claude Bernard Lyon1, Villeurbanne, France; ³Hôpital Nord-Ouest, Villefranche sur Saône, France; ⁴Cardiology Department, Hôpital Nord Ouest, Villefranche-sur-Saône, France; ⁵Radiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France and ⁶Nephrology and hypertension Department, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
Correspondence: Dr P-Y Courand, Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence Center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, F-69004 Lyon, France.
E-mail: pycourand@hotmail.com

⁷These authors contributed equally to this work.

Received 18 June 2013; revised 27 August 2013; accepted 9 September 2013

METHODS

Participants

From June 2007 to September 2008, the study included 42 subjects referred to our center for the evaluation and treatment of hypertension. The exclusion criteria were the following: history or current symptoms of heart failure, left ventricular ejection fraction <50% on echocardiography, aortic or mitral regurgitation of grade 3 or 4, atrial fibrillation, pulmonary fibrosis, cirrhosis, use of a pacemaker, presence of a metal implant, claustrophobia, pregnancy and age under 18 years.

The study was approved by the local ethics committee and by the Comité de Protection des Personnes de Lyon Sud-Est IV. All enrolled participants gave written informed consent.

Protocol

Before the hypertension work-up, any drugs likely to interfere with hormone regulation were withdrawn before admission (6 weeks for spironolactone and 2 weeks for diuretics, beta-blockers or renin-angiotensin system inhibitors) and were replaced with alpha-blockers, centrally acting drugs or calcium antagonists according to the current guidelines.¹⁵ Over 2 days of a hospital stay, all of the participants filled out a questionnaire (morphometric characteristics, cardiovascular risk factors, symptoms and so on) and underwent a physical examination and various biological tests (including plasma NT-proBNP), a 24-h recording of ambulatory blood pressure (BP), a 12-lead ECG and a CMR.

The body surface area (BSA) was calculated using the Dubois and Dubois formula; that is, $BSA = 0.20247 \times (\text{height})^{0.725} \times (\text{weight})^{0.725}$.

The electrical LVH criteria were defined as follows: a Sokolow–Lyon index (amplitude of leads SV1 + RV5 or RV6) >3.5 mV, a Cornell voltage criterion (R wave in aVL lead (RaVL) + SV3, with 8 mm added in women) >2.8 mV and a Cornell product >2440 mm ms (Cornell voltage criterion × QRS duration).^{16–18} The amplitude of RaVL was also tested with a threshold of 6 mm.^{19,20}

The plasma NT-proBNP concentration was assessed after one night in the supine position using an ELISA kit (Roche Diagnostics, Meylan, France; range 5–35 000 pg ml⁻¹). Considering the previously published reference values for NT-proBNP in men and women in different age classes,^{21–23} all values under the 97.5th percentile for a given sex and age were considered to be in the normal range.

Two-dimensional images, M-mode and Doppler recordings were obtained from a Vivid Five ultrasound device (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). The thickness of the IVS (interventricular septum), that of the posterior wall, and the LVD (diameter of the left ventricle) were assessed according to the Penn convention.²⁴ Each parameter was recorded over three consecutive heart beats, ignoring other data. The LV dimensions were determined from M-mode images and used to calculate LVM using the formula of Devereux: $LVM = 1.04[(IVS + LVD + PW)^3 - LVD^3] - 13.6$. The LVMI was defined in two different ways: (i) indexation to the BSA (TTE LVMI^{BSA}) according to the European Society of Cardiology—European Society of Hypertension guidelines with the following LVH criteria: TTE LVMI^{BSA} >125 g m⁻² in men and >110 g m⁻² in women;¹⁵ and (ii) indexation of height to the allometric power of 2.7 (TTE LVMI^{2.7}) with the following LVH criterion: TTE LVMI^{2.7} >51 g m^{-2.7} in both sexes.²⁵ Diastolic dysfunction was diagnosed when patients had an increased E/e' ratio >15 (average of three measurements of septal and lateral e') as mentioned in the current European Society of Cardiology—European Society of Hypertension guidelines.²⁶

CMR was performed using a 1.5T magnet (Magnetom Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany). Electrocardiogram-gated, breath-hold segmented, cine true fast imaging (True-FISP) was performed in long-axis views (four- and two-chamber views) and finally in short-axis views. On each short-axis slice, the endocardial and epicardial contours were manually traced at end diastole. LVM was derived using Simpson's method: after summation of the discs, the LVM was calculated by subtracting the endocardial volume from the epicardial volume at end diastole and multiplying the result by 1.05 g cm⁻³. Two previously described LVH cutoff values were considered: a low value of 83 g m⁻² in men and 67 g m⁻² in women²⁷ and a high value at 96 g m⁻² in men and 81 g m⁻² in women.²⁸

Statistical analyses

The qualitative variables are summarized as the mean ± s.d., except those with skewed distributions, which are expressed as median values (boundaries of the interquartile ranges). Categorical variables were expressed as percentages. Student's paired or unpaired *t*-tests and nonparametric ANOVA (Mann–Whitney's *U*-test) were used to compare continuous variables between groups. The χ^2 -test was used to compare dichotomous variables.

The correlations between variables were assessed with a linear regression analysis (Pearson's coefficient of correlation '*r*'). A logarithmic transformation was applied to NT-proBNP, Sokolow–Lyon index, Cornell voltage criterion, Cornell product, RaVL lead, TTE LVMI^{2.7}, TTE LVMI^{BSA} and CMR LVMI values because of their skewed distributions. To test the independent association between NT-proBNP and CMR LVMI, a multiple linear regression analysis included the variables that had statistically significant correlations with NT-proBNP in univariate analyses.

To estimate the global accuracy of NT-proBNP, ECG indexes and TTE LVMI in diagnosing CMR LVH, an empirical receiver-operating characteristic (ROC) curve was built. To test the negative and positive predictive values, we used for NT-proBNP (i) our optimal values, (ii) values above the 97.5th percentile of the reference distribution according to age and sex^{21–23} and (iii) the NT-proBNP threshold proposed by Morillas *et al.*¹⁴ (35 pg ml⁻¹). For ECG criteria and TTE LVMI, we used values previously reported in the literature (see the Protocol paragraph above). The area under the ROC curve (AUC) was estimated using the Mann–Whitney test and was compared with 50%. Various AUCs were compared using the χ^2 -test.

RESULTS

Baseline characteristics

There were 42 participants included in this study: 28 with essential hypertension, 10 with primary aldosteronism (6 adenomas and 4 adrenal hyperplasias) and 4 with secondary hyperaldosteronism (2 fibromuscular dysplasias and 2 atheromatous renal artery stenosis). The participants' baseline characteristics are summarized in Table 1. Using the low CMR LVMI cutoff values (83 g m⁻² in men and 67 g m⁻² in women), 16 subjects (12 men and 4 women) were classified as having LVH. These subjects had higher NT-proBNP levels, 24-h ambulatory BPs, Sokolow indexes, Cornell voltages, Cornell products, RaVL amplitudes and TTE LVMI than subjects classified without LVH. Using the high CMR LVMI cutoff values (96 g m⁻² in men and 81 g m⁻² in women), only nine men were classified as having LVH and showed the same differences *vs.* subjects classified without LVH regarding NT-proBNP levels and ECG indices (data not shown). NT-proBNP levels and age were not significantly different between women and men (123 (54–183) *vs.* 59 (30–158) pg ml⁻¹, *P* = 0.286 and 46.8 ± 12.9 *vs.* 49 ± 12 years, *P* = 0.525, respectively).

A reliable measurement of LVM by TTE was obtained in 37 subjects (88%). As expected, LVM was statistically overestimated by TTE compared with CMR (206 *vs.* 120 g; *P* < 0.001).

Using TTE LVMI^{2.7} >51 g m^{-2.7} as a cutoff, nearly half of the subjects were classified as having LVH (17 subjects, 49.6%). The same number was found using TTE LVMI^{BSA}; however, as expected, ECG criteria detected fewer LVH subjects: 9 (22.5%) had a Sokolow–Lyon index >3.5 mV, 8 (20%) had a Cornell voltage criterion >2.8 mV, 10 (25%) had a Cornell product >2440 mm ms and 14 (33%) had a RaVL >0.6 mV.

Correlations between CMR LVMI and other parameters

As shown in Table 2, considering the entire cohort, NT-proBNP, ECG criteria and TTE LVMI were all statistically correlated with CMR LVMI. Pearson's correlation coefficient between CMR LVMI and NT-proBNP was higher than that between CMR LVMI and the Sokolow–Lyon index. The best correlation with CMR LVMI was that

Table 1 Baseline characteristics of the participant hypertensive subjects

Characteristics	All (N = 42)	CMR LVH (N = 16)	No CMR LVH (N = 26)	P-value
<i>Demographic characteristics</i>				
Mean age (years)	48.1 ± 12.3	49.8 ± 11.1	47.0 ± 13.1	0.479
Ratio of women/men (%)	42.9/57.1	25.0/75.0	53.9/46.1	0.067
Body surface area (m ²)	1.85 ± 0.20	1.91 ± 0.21	1.81 ± 0.19	0.107
Height (m)	1.68 ± 0.10	1.70 ± 0.09	1.68 ± 0.10	0.487
BMI (kg m ⁻²)	25.2 (23.0–29.6)	27.6 (24.4–31.5)	24.7 (21.9–29.3)	0.133
<i>24-h ambulatory blood pressure</i>				
SBP (mm Hg)	144 (126–163)	176 (147–201)	131 (125–144)	<0.001
DBP (mm Hg)	89 (79–96)	103 (92–122)	81 (77–89)	<0.001
Heart rate (b.p.m.)	71.7 ± 10.3	72.3 ± 9.8	71.3 ± 10.8	0.778
<i>Medical history</i>				
Current smoking (%)	15.6	12.5	19.2	0.570
Diabetes (%)	7.1	11.5	0.0	0.159
<i>Biochemical assays</i>				
NT-proBNP (pg ml ⁻¹)	79 (31–166)	155 (48–373)	61 (27–117)	0.005
eGFR (ml min ⁻¹)	95.6 ± 27.9	89.9 ± 18.8	99.7 ± 32.0	0.273
LDL cholesterol (g l ⁻¹)	1.24 ± 0.33	1.30 ± 0.31	1.20 ± 0.33	0.353
HbA1c (%)	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.4	5.3 ± 0.4	0.666
<i>ECG</i>				
Sokolow–Lyon index (mV)	2.4 (1.7–3.2)	2.6 (1.8–4.8)	2.3 (1.5–2.9)	0.105
R wave in aVL lead (mV)	0.5 (0.2–0.9)	1.0 (0.6–1.5)	0.3 (0.2–0.6)	<0.001
Cornell voltage criterion (mV)	1.8 (1.4–2.4)	2.8 (2.0–3.1)	1.6 (1.4–2.0)	<0.001
Cornell product (mm ms)	1627 (1185–2543)	2680 (1798–2872)	1393 (992–1706)	<0.001
<i>Cardiac imaging</i>				
TTE left ventricular mass (g)	206 (145–350)	364 (276–393)	153 (131–206)	<0.001
TTE LVEF (%)	61.6 ± 11.0	59.3 ± 12.1	63.0 ± 10.3	0.322
CMR left ventricular mass (g)	120 (100–167)	217 (158–286)	101 (87–122)	<0.001
CMR LVEF (%)	64.7 ± 9.1	62.0 ± 8.4	66.3 ± 9.3	0.137
Anti-hypertensive treatment	1.4 ± 0.9	1.8 ± 1.1	1.2 ± 0.7	0.065

Abbreviations: BMI, body mass index; b.p.m., beats per minute; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL, low-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SBP, systolic blood pressure; TTE, transthoracic echocardiography.

Unless otherwise stated, the values are expressed as mean ± s.d. or median (interquartile range). LVH was defined with the following cutoff values: 83 g m⁻² in men and 67 g m⁻² in women.

Table 2 Correlations between LVMI CMR and various left ventricular mass indexes

Index	All (N = 42)		Men (N = 24)		Women (N = 18)		BMI < 25 (N = 19)		BMI > 25 (N = 23)	
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
NT-proBNP	0.595	<0.001	0.802	<0.001	0.115	0.648	0.660	0.002	0.574	0.004
Sokolow–Lyon index	0.462	0.002	0.515	0.010	−0.018	0.942	0.363	0.126	0.539	0.008
Cornell voltage	0.539	<0.001	0.758	<0.001	0.124	0.624	0.567	0.011	0.533	0.009
Cornell product	0.606	<0.001	0.730	<0.001	0.344	0.162	0.660	0.002	0.585	0.003
RaVL	0.571	<0.001	0.643	<0.001	0.306	0.217	0.610	0.006	0.554	0.006
TTE LVMI	0.780	<0.001	0.904	<0.001	0.371	0.157	0.869	<0.001	0.763	<0.001
TTE LVMI ^{2.7}	0.692	<0.001	0.891	<0.001	0.259	0.332	0.851	<0.001	0.672	<0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; r, Pearson's coefficient of correlation; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; TTE, transthoracic echocardiography. A logarithmic transformation was applied to all variables. Correlations between variables were assessed with a linear regression analysis.

of TTE LVMI. Correlations between NT-proBNP and CMR LVMI or TTE LVMI are illustrated in Figure 1. A subanalysis by sex showed higher correlation coefficients in men than that in women. Conversely, a subanalysis by body mass index class showed few differences between subjects with body mass index $<25 \text{ kg m}^{-2}$ and subjects with body mass index $>25 \text{ kg m}^{-2}$. To further confirm our data, we performed two sensitivity analyses: one after exclusion of patients with diastolic dysfunction and the other after exclusion of patients with CMR left ventricular ejection fraction $<60\%$. NT-proBNP remained significantly correlated with CMR LVMI after exclusion of patients with diastolic dysfunction and left ventricular ejection fraction $<60\%$ ($N=38$, $r=0.532$, $P=0.001$; $N=30$, $r=0.495$, $P=0.005$, respectively).

Because of potential confounders, the relationship between NT-proBNP and CMR LVMI was also studied in a multivariate analysis that included the variables found significantly associated with NT-proBNP in univariate analyses, that is, 24-h ambulatory systolic

BP ($r=0.559$; $P<0.001$) and active renin ($r=0.638$; $P<0.001$). In this analysis too, NT-proBNP remained statistically and independently correlated with CMR LVMI (used here with log-transformed values, $r=0.324$, $P=0.042$).

ROC curves

The characteristics of the ROC curves are summarized in Table 3. With the low CMR LVMI cutoff values, the AUC for NT-proBNP was 0.761 (95% confidence interval, 0.609–0.911; $P=0.005$, Figure 2a). An NT-proBNP level $<30 \text{ pg ml}^{-1}$ ruled out LVH with 100% sensitivity, whereas a level above 380 pg ml^{-1} predicted LVH with 100% specificity. The best diagnostic value of NT-proBNP was obtained with 200 pg ml^{-1} ; this optimal level classified 76.2% of the subjects correctly with 43.5% sensitivity, 96.2% specificity, 87.5% positive predictive value and 69.4% negative predictive value. In comparison with other ECG criteria, the Sokolow–Lyon index had the worst diagnostic value. The largest AUC was that of TTE LVMI^{BSA}.

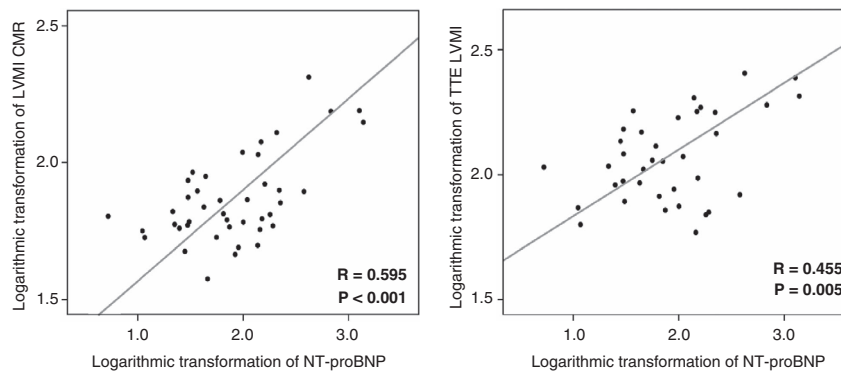


Figure 1 Pearson's correlations between NT-proBNP and LVMI. LVMI, left ventricular mass index; CMR, cardiac magnetic resonance; TTE, transthoracic echocardiography; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A full color version of this figure is available at *Hypertension Research* online.

Table 3 Performance characteristics of various indices according to the two diagnostic CMR LVH cutoffs

Index	AUC (95% CI)	P-value	Optimal value	Specificity	Sensitivity
<i>Low LVH cutoff^a</i>					
NT-proBNP	0.760 (0.609–0.911)	0.005	200 pg ml^{-1}	0.962	0.562
Sokolow–Lyon index	0.650 (0.467–0.834)	0.105	3.9 mV	1	0.625
RaVL	0.864 (0.750–0.979)	<0.001	0.65 mV	0.885	0.750
Cornell voltage	0.874 (0.753–0.995)	<0.001	2.2 mV	0.962	0.688
Cornell product	0.875 (0.748–1.000)	<0.001	2099 mm ms	1	0.750
TTE LVMI	0.941 (0.860–1.000)	<0.001	126 g m^{-2}	0.913	0.929
TTE LVMI ^{2.7}	0.923 (0.848–1.000)	<0.001	60.4 $\text{g m}^{-2.7}$	0.870	0.929
<i>High LVH cutoff^b</i>					
NT-proBNP	0.849 (0.714–0.983)	<0.001	421 pg ml^{-1}	1	0.444
Sokolow–Lyon index	0.855 (0.692–1.000)	<0.001	4.0 mV	1	0.667
RaVL	0.897 (0.792–1.000)	<0.001	1.0 mV	0.909	0.778
Cornell voltage	0.919 (0.800–1.000)	<0.001	2.7 mV	0.970	0.889
Cornell product	0.960 (0.878–1.000)	<0.001	2700 mm ms	1	0.889
TTE LVMI	0.948 (0.877–1.000)	<0.001	190 g m^{-2}	1	0.625
TTE LVMI ^{2.7}	0.931 (0.846–1.000)	<0.001	76.1 $\text{g m}^{-2.7}$	0.931	0.750

Abbreviations: AUC, area under curve; CI, confidence interval; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; LVH, left ventricular hypertrophy; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; TTE, transthoracic echocardiography.

^a83 g m^{-2} in men and 67 g m^{-2} in women.

^b96 g m^{-2} in men and 81 g m^{-2} in women.

The AUC of NT-proBNP was not significantly different from the AUCs of the electrical LVH indexes ($P=0.292$ for Sokolow–Lyon index, $P=0.221$ for RaVL, $P=0.178$ for Cornell voltage and $P=0.203$ for Cornell product). The AUCs of TTE LVMI^{BSA} and LVMI^{2.7} were significantly different from that of NT-proBNP ($P=0.036$ and $P=0.032$, respectively).

With the high CMR LVMI cutoff values, the AUC for NT-proBNP increased up to 0.849 (95% confidence interval, 0.714–0.983; $P<0.001$, Figure 2b) and the optimal level was 421 pg ml⁻¹. This level correctly classified 88.1% of the subjects with 44.4% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive value and an 86.8% negative predictive value. With the high CMR LVMI cutoff values, the AUCs and the optimal values were higher than that with the low CMR LVMI cutoff values for all ECG and TTE criteria (Table 3), and the AUC for NT-proBNP was not significantly different from the AUCs found for the electrical LVH indexes and TTE criteria ($P=0.928$ for Sokolow–Lyon index, $P=0.475$ for RaVL, $P=0.250$

for Cornell voltage, $P=0.057$ for Cornell product, $P=0.055$ for LVMI^{BSA} and $P=0.091$ for LVMI^{2.7}).

After the exclusion of patients with diastolic dysfunction or CMR left ventricular ejection fraction <60%, the areas under the curves were slightly truncated both for NT-proBNP and ECG criteria, possibly because of the reduced number of patients remaining eligible for analysis (Supplementary Table S1; Supplementary Data).

Predictive values of the diagnostic methods

Table 4 displays the negative and positive predictive values as well as the rates of correctly classified subjects with each LVH criterion and according to each of the above-mentioned CMR LVMI cutoffs values. For each tool, we tested three NT-proBNP thresholds: the optimal value obtained with our ROC curves, Morillas' cutoff and the reference value obtained in a normal population;^{21–23} (Supplementary Table S2; Supplementary Data). The optimal value and the reference value (above the 97.5th percentile for age and sex) of NT-proBNP

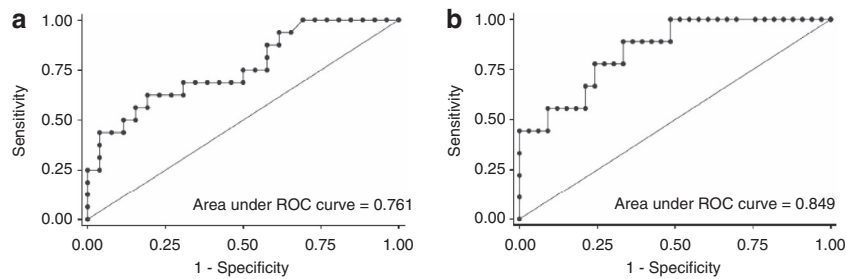


Figure 2 ROC curves for NT-proBNP as a diagnostic test for LVH as assessed by CMR. Panel **a** corresponds to the low LVH cutoff (83 gm⁻² in men and 67 gm⁻² in women) and panel **b** to the high LVH cutoff (96 gm⁻² in men and 81 gm⁻² in women). CMR, cardiac magnetic resonance imaging; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVH, left ventricular hypertrophy. A full color version of this figure is available at *Hypertension Research* online.

Table 4 Predictive values of various LVH criteria according to the low and high CMR LVH cutoffs values

LVH criteria	Positive predictive value	Negative predictive value	Rate of correctly classified patient	AUC
<i>Low cutoff values^a</i>				
NT-proBNP > 200 pg ml ⁻¹	87.5% (7/8)	73.5% (25/34)	76.2% (32/42)	0.760
NT-proBNP > 35 pg ml ⁻¹	46.7% (14/30)	83.3% (10/12)	57.1% (24/42)	0.760
Reference values of NT-proBNP	66.7% (10/15)	77.7% (21/27)	73.8% (31/42)	0.760
Sokolow–Lyon index > 3.5 mV	66.7% (6/9)	69.7% (23/33)	69.0% (29/42)	0.650
Cornell voltage > 2.8 mV	100% (8/8)	76.5% (26/34)	80.9% (34/42)	0.874
Cornell product > 2440 mm ms	100% (11/11)	83.4% (26/31)	88.1% (37/42)	0.875
RaVL > 0.6 mV	80.0% (12/15)	85.2% (23/27)	83.3% (35/42)	0.864
TTE LVMI > 51 gm ^{-2.7}	68.4% (13/19)	94.4% (17/18)	81.1% (30/42)	0.944
TTE LVMI > 110 gm ⁻² in women, > 125 gm ⁻² in men	76.4% (13/17)	95.0% (19/20)	86.4% (32/42)	0.921
<i>High cutoff values^b</i>				
NT-proBNP > 421 pg ml ⁻¹	100% (4/4)	86.8% (33/38)	88.1% (37/42)	0.849
NT-proBNP > 35 pg ml ⁻¹	26.7% (8/30)	91.7% (11/12)	45.2% (19/42)	0.849
Reference values of NT-proBNP	53.3% (8/15)	96.3% (26/27)	81.0% (34/42)	0.849
Sokolow–Lyon index > 3.5 mV	66.7% (6/9)	90.9% (30/33)	85.7% (36/42)	0.855
Cornell voltage > 2.8 mV	87.5% (7/8)	94.1% (32/34)	92.9% (39/42)	0.919
Cornell product > 2440 mm ms	72.7% (8/11)	96.8% (30/31)	90.5% (38/42)	0.960
RaVL > 0.6 mV	53.3% (8/15)	96.3% (26/27)	80.9% (34/42)	0.897
TTE LVMI > 51 gm ^{-2.7}	36.8% (7/19)	100% (18/18)	67.6% (25/42)	0.931
TTE LVMI > 110 gm ⁻² in women, > 125 gm ⁻² in men	41.2% (7/17)	100% (20/20)	73.0% (27/42)	0.948

Abbreviations: AUC, area under curve; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; LVH, left ventricular hypertrophy; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; TTE, transthoracic echocardiography.

^a >83 gm⁻² in men and >67 gm⁻² in women.

^b >96 gm⁻² in men and >81 gm⁻² in women.

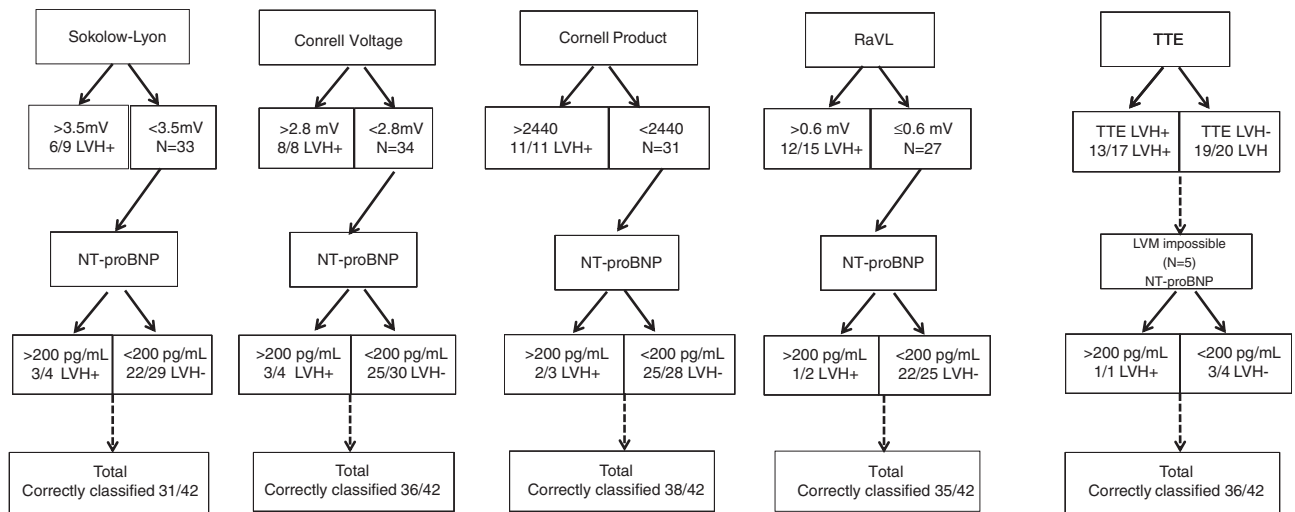


Figure 3 Imaging strategy (ECG or TTE first, and then NT-proBNP) to diagnose left ventricular hypertrophy with the low LVH cutoff of 83 g m^{-2} in men and 67 g m^{-2} in women. ECG, electrocardiograph; LVH, left ventricular hypertrophy; LVM, left ventricular mass; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; TTE, transthoracic echocardiography.

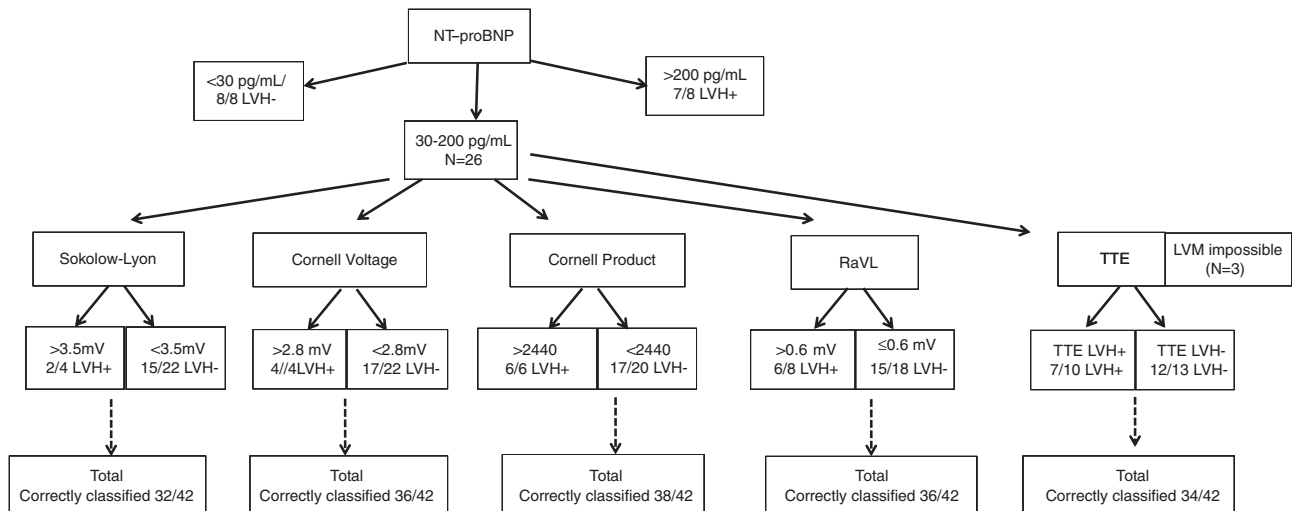


Figure 4 Biological strategy (NT-proBNP first, and then ECG or TTE) to diagnose left ventricular hypertrophy with the low LVH cutoff 83 g m^{-2} in men and 67 g m^{-2} in women. ECG, electrocardiograph; LVH, left ventricular hypertrophy; LVM, left ventricular mass; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead; TTE, transthoracic echocardiography.

correctly classified 73% and 88% of the subjects, respectively. In comparison, Morillas' cutoff of 35 pg ml^{-1} correctly classified only 45.2% and 57.1% of the subjects according to the low and high CMR LVH cutoffs values, respectively. We also observed that the diagnostic accuracies of the Cornell voltage and the Cornell product were relatively close to that of TTE (80–90%). The usual TTE LVMI^{BSA} and LVMI^{2.7} cutoffs overestimated the prevalence of LVH regardless of the LVH cutoff values used for diagnosis.

We therefore tested two strategies to diagnose LVH with the low CMR LVMI cutoff: (i) ECG or TTE first and then NT-proBNP (imaging strategy, Figure 3); and (ii) NT-proBNP first and then ECG or TTE (biological strategy, Figure 4). The results obtained with the high cutoff are shown as Supplementary Data (Supplementary Figures S1 and S2). Whatever the strategy and the cutoff level, the rate of correctly classified subjects (except with the Sokolow–Lyon index) tended to be higher than that found using TTE criteria alone (83–95% vs. 67–86%, respectively).

DISCUSSION

This study confirmed the satisfactory performance of NT-proBNP against the gold standard of CMR in diagnosing LVH in hypertensive subjects. It demonstrated that the performance of the ECG + NT-proBNP combination was not much different from that of TTE in diagnosing LVH in a population of hypertensive subjects without heart failure.

The present study found an association between NT-proBNP and CMR LVMI. Some studies have previously demonstrated a correlation between BNP^{29–32} or NT-proBNP¹² and TTE LVMI, but others have not.^{33,34} These contradictory results may be explained by the influence of the renin-angiotensin system on the plasma levels of natriuretic peptides.³⁵ Indeed, renin-angiotensin inhibitors, diuretics and drugs that lower blood volume usually decrease natriuretic peptide concentrations.³⁶ This was confirmed in a substudy of LIFE that showed an increase in NT-proBNP levels in the group treated with atenolol but a decrease in the group treated with losartan.³⁷

At the time of the biological and imaging analyses in this study, none of the participants were receiving drugs that interfere with the renin-angiotensin system. This is one of the major strengths of the study.

The results shown herein are in agreement with those obtained by Morillas *et al.*¹⁴ in a cohort of 27 hypertensive subjects; these authors have reported an AUC of 0.867 of NT-proBNP and a correlation of 0.589 with CMR LVMI. They mentioned a negative predictive value of 100% for the diagnosis of LVH at NT-proBNP levels <35 pg ml⁻¹. In this study, we found a similar performance with a threshold of 30 pg ml⁻¹. However, the best diagnostic value of NT-proBNP was obtained with 200 pg ml⁻¹, whereas Morillas *et al.*¹⁴ reported a much lower value of 35 pg ml⁻¹ using a CMR cutoff of 83 g m⁻² in men and 67 g m⁻² in women for LVH detection. In our cohort, the latter cutoff values were not able to predict LVH reliably (<58% of correctly classified subjects, whatever the CMR LVMI cutoff). This difference may be explained by a lower proportion of women in the study by Morillas *et al.*¹⁴ compared with our study (15% vs. 43%, respectively). Indeed, at any given age, NT-proBNP normal values are slightly higher in women than that in men.^{21–23} Another potential explanation for the use of a lower threshold by Morillas *et al.*¹⁴ would be the assessment of subjects using diuretics or renin-angiotensin system inhibitors (unprovided data). Another choice for the NT-proBNP threshold is the literature reference values.^{21–23} Here, using these reference values led to 74–81% good classification.

The worst correlations observed in women were between CMR LVMI and each of ECG criteria, TTE LVMI and NT-proBNP. This can be explained by a narrow range of LVMI values and a small prevalence of LVH in women. Indeed, a previous study regarding TTE LVMI in a larger cohort demonstrated a better predictive value of NT-proBNP in detecting LVH in women than in men.¹² In that study, the optimal value of NT-proBNP was 109 pg ml⁻¹. This lower NT-proBNP threshold is in agreement with the overestimation usually found with TTE-estimated LVMI.⁶

As demonstrated here and in previous reports, the main limits in TTE assessment of LVM are poor reproducibility and lack of LVM measurement for technical reasons in ~10% of hypertensive subjects who consult a general practitioner.¹⁹ In this regard, NT-proBNP and ECG criteria are likely to offer better interobserver and intraobserver reproducibility and are available to all patients. We have recently demonstrated that beyond the diagnosis of LVH, NT-proBNP has a powerful ability to predict mortality,³⁸ and potentially allows for a more integrative approach to stratify the risk in hypertension and other conditions such as subclinical heart failure, afterload excess and arterial stiffness.³⁵

BP is a major determinant of NT-proBNP level.^{12,35} This may be a limitation for its practical use because BP is highly variable. However, we performed a multivariate analysis including 24-h ambulatory BP monitoring as a potential confounder; despite this adjustment, NT-proBNP was still associated with CMR LVMI. Moreover, we previously showed that the conditions of measurement, namely, ambulatory vs. standardized, and as a consequence, the related small BP changes, had very limited effects on NT-proBNP levels.³⁸ Consequently, we believe that even if NT-proBNP is associated with BP, the effect of small BP variations on its diagnostic value should be limited. In clinical practice, NT-proBNP could be the general practitioner's first approach to detect LVH in hypertensive subjects. All general practitioners are not equipped to perform ECG measurements; therefore, detecting LVH is not frequent. According to Spranger *et al.*,³⁹ only 11% of subjects with newly diagnosed hypertension were ordered to have an ECG. The Sokolow–Lyon index is likely the most popular, but we demonstrate here that its

performance in detecting LVH is lower than that of NT-proBNP. In subjects with NT-proBNP values within the gray zone (30–200 pg ml⁻¹), the interpretation of ECG by a trained practitioner (especially with Cornell Voltage, Cornell product and RaVL) allowed reaching rates >85% of correct LVH classifications. The cardiologist may use NT-proBNP as a second step in subjects without electrical LVH signs. In the diagnosis of LVH, combining ECG and NT-proBNP offers a performance close to that of TTE. Finally, NT-proBNP may be used in subjects who already have had a TTE that could not precisely evaluate LVH.

Limits

This study has the limits inherent to single-center, small-sample-size series: a low statistical power and a partial recruitment bias; one-third of the subjects were referred to our reference center for hypertension because of secondary hypertension. Another limit concerns NT-proBNP; it is likely that it represents a criterion of LVH in subjects without heart or kidney failure.⁴⁰ Unfortunately, we were not able to test the effect of renal failure on the diagnostic value of NT-proBNP as most of patients have preserved renal function. Nevertheless, in such a setting, false positive cases would correspond to high-risk conditions and lead to close control of BP.

CONCLUSIONS

This study confirms the good correlation between NT-proBNP and LVH as assessed by the current gold standard of CMR. Moreover, it shows that ECG criteria plus NT-proBNP offers a similar predictive value to that of TTE in detecting LVH. To optimize the detection of LVH with NT-proBNP, physicians should consider a threshold close to 200 pg ml⁻¹ or refer to the normal values for sex and age. For cost-effectiveness reasons, our results suggest performing TTE only in hypertensive subjects with murmur, cardiac symptoms or impaired renal function. Taken together, ECG criteria and NT-proBNP plasma levels seem to be powerful enough for risk stratification in subjects with hypertension.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Jean Iwaz (Hospices Civils de Lyon, France) for a thorough editing of the manuscript.

- 1 Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 560–565.
- 2 McLennan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; **317**: 787–792.
- 3 Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996; **28**: 284–289.
- 4 Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivananthan M. New gender specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy recalibration against cardiac MRI. *Hypertension* 2004; **44**: e13.
- 5 Korner PI, Jennings GL. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**: 715–723.
- 6 Missouriis CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; **14**: 1005–1010.
- 7 Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, Pennel DJ. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension* 2002; **40**: 673–678.
- 8 Gosse P, Cremer A, Vircoulon M, Coulon P, Jan E, Papaioannou G, Yeim S. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. *J Hypertens* 2012; **30**: 2403–2409.

- 9 Katz J, Milliken MC, Stray-Gundersen J, Buja LM, Parkey RW, Mitchell JH, Peshock RM. Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology* 1988; **169**: 495–498.
- 10 Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1995; **8**: 221–228.
- 11 Myerson SG, Bellenger NG, Pannel DJ. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular imaging resonance. *Hypertension* 2002; **39**: 750–755.
- 12 Mouly-Bertin C, Bissery A, Milon H, Dzudie A, Rabilloud M, Bricca G, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide—a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; **101**: 307–315.
- 13 Andrade H, Morillas P, Castillo J, Roldán J, Mateo I, Agudo P, Quiles J, Bertomeu-Martínez V. Diagnostic accuracy of NT-proBNP compared with electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy of hypertensive origin. *Rev Esp Cardiol* 2011; **64**: 939–941.
- 14 Morillas P, Castillo J, Nunez D, Guillen S, Maceira A, Rivera M, Bertomeu V. Usefulness of NT-proBNP level for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A cardiac magnetic resonance study. *Rev Esp Cardiol* 2008; **61**: 972–975.
- 15 Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F 2013ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; **31**: 1281–1357.
- 16 Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy using a new electrocardiographic left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; **37**: 161–186.
- 17 Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; **75**: 565–572.
- 18 Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 417–423.
- 19 Gosse P, Jan E, Coulon P, Cremer A, Papaioannou G, Yeim S. ECG detection of left ventricular hypertrophy: the simple, the better? *J Hypertens* 2012; **30**: 990–996.
- 20 Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, Borgioni C, Gentile G, Reboldi G. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; **27**: 1697–1704.
- 21 Fradley MG, Larson MG, Cheng S, McCabe E, Coglianese E, Shah RV, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2011; **108**: 1341–1345.
- 22 Alehagen U, Goetze JP, Dahlström U. Reference intervals and decision limits for B-type natriuretic peptide (BNP) and its precursor (Nt-proBNP) in the elderly. *Clin Chim Acta* 2007; **382**: 8–14.
- 23 Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; **26**: 2269–2276.
- 24 Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; **9**: 1119–1126.
- 25 De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1056–1062.
- 26 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeheer A. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; **33**: 1787–1847.
- 27 Alfakih K, Reid S, Hall A, Sivananthan MU. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 2006; **24**: 1223–1230.
- 28 Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Age and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; **10**: 438–442.
- 29 Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N, Takeda T. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; **92**: 29–34.
- 30 Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relation between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; **28**: 22–30.
- 31 Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, Kurihara N, Takeda T. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995; **98**: 257–265.
- 32 Almeida P, Azevedo A, Rodrigues R, Dias P, Frieos F, Vazquez B, Abreu-Lima C, Bettencourt P, Barros H. B-type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rev Port Cardiol* 2003; **22**: 327–336.
- 33 Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; **12**: 921–924.
- 34 Nakamura M, Tanaka F, Ionezawa S, Satou K, Nagano M, Hiramori K. The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; **16**: 1025–1029.
- 35 Bricca G, Lantelme P. Natriuretic peptides: ready for prime-time in hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; **104**: 403–409.
- 36 Throughton RW, Richards AM, Yandle TG, Frampton CM, Nicholls MG. The effects of medication on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. *Ann Med* 2007; **39**: 242–260.
- 37 Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt PR. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hypertens* 2005; **23**: 1083–1090.
- 38 Paget V, Legedz L, Gaudebout N, Girerd N, Bricca G, Milon H, Vincent M, Lantelme P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a powerful predictor of mortality in hypertension. *Hypertension* 2011; **57**: 702–709.
- 39 Spranger CB, Ries AJ, Berge CA, Radford NB, Victor RG. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in the evaluation and treatment of patients with hypertension. *Am J Med* 2004; **117**: 14–18.
- 40 Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; **89**: 745–775.

Supplementary Information accompanies the paper on Hypertension Research website (<http://www.nature.com/hr>)

Supplementary data

Table S1. Performance characteristics of various indices according to the two diagnostic CMR LVH cut-offs (additional sensitivity analyses).

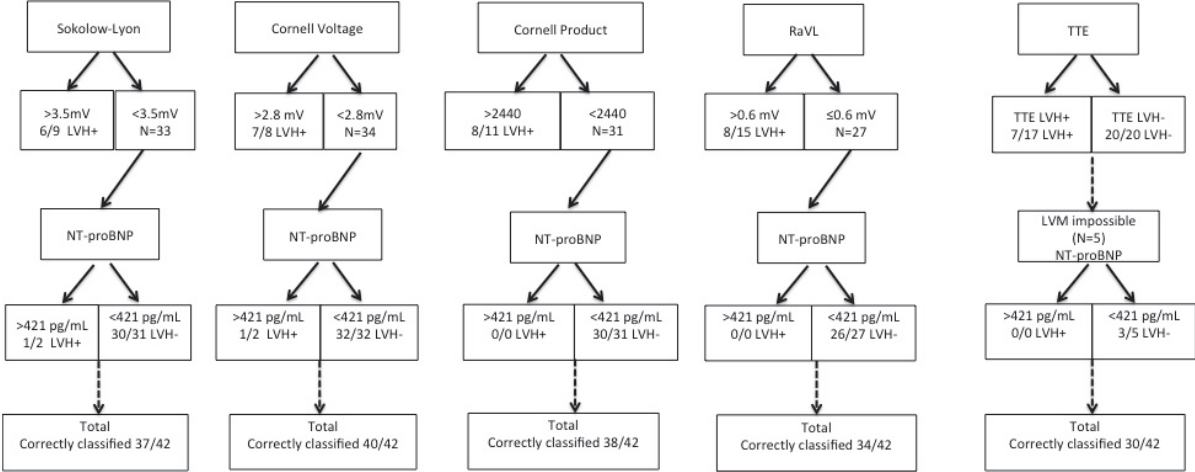
Patients	All (N=42)	No diastolic dysfunction (N=38)	LVEF >60% (N=30)
Index	AUC [95% CI]	AUC [95% CI]	AUC [95% CI]
<i>Low LVH cut-off *</i>			
NT-proBNP	0.760 [0.609-0.911]	0.705 [0.530-0.880]	0.645 [0.432-0.858]
Sokolow-Lyon	0.650 [0.467-0.834]	0.673 [0.482-0.863]	0.505 [0.267-0.743]
RaVL	0.864 [0.750-0.979]	0.875 [0.753-0.997]	0.818 [0.655-0.980]
Cornell Voltage	0.874 [0.753-0.995]	0.879 [0.747-1.000]	0.820 [0.644-0.998]
Cornell Product	0.875 [0.748-1.000]	0.890 [0.755-1.000]	0.845 [0.668-1.000]
TTE LVMI	0.941 [0.860-1.000]	0.937 [0.845-1.000]	0.926 [0.823-1.000]
TTE LVMI ^{2.7}	0.923 [0.848-1.000]	0.929 [0.833-1.000]	0.895 [0.772-1.000]
<i>High LVH cut-off †</i>			
NT-proBNP	0.849 [0.714-0.983]	0.808 [0.634-0.983]	0.760 [0.468-1.000]
Sokolow-Lyon	0.855 [0.692-1.000]	0.804 [0.573-1.000]	0.673 [0.269-1.000]
RaVL	0.897 [0.792-1.000]	0.858 [0.680-1.000]	0.774 [0.483-1.000]
Cornell Voltage	0.919 [0.800-1.000]	0.858 [0.651-1.000]	0.760 [0.409-1.000]
Cornell Product	0.960 [0.878-1.000]	0.883 [0.669-1.000]	0.779 [0.401-1.000]
TTE ILVMI	0.948 [0.877-1.000]	0.975 [0.928-1.000]	0.958 [0.882-1.000]
TTE LVMI ^{2.7}	0.931 [0.846-1.000]	0.981 [0.943-1.000]	1.000 [1.000-1.000]

* 83 g/m² in men and 67 g/m² in women; † 96 g/m² in men and 81 g/m² in women; AUC: area under curve; CI: confidence interval; LVH, left ventricular hypertrophy; CMR, cardiac magnetic resonance imaging; TTE, transthoracic echocardiography; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; RaVL, amplitude of R wave in aVL lead.

Table S2. Reference values of NT-proBNP (pg/mL) in the general population [21-23].

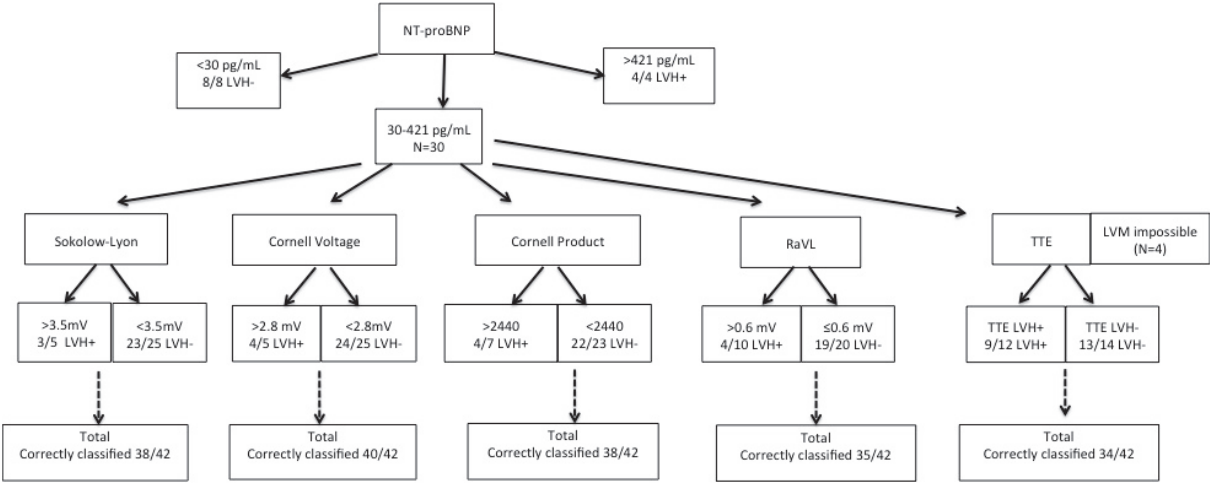
Age	Males			Females		
	Median	[2.5 th -97.5 th]	N	Median	[2.5 th -97.5 th]	N
From [21]						
20-24	9.6	[4.0-41.8]	68	29.0	[4.0-103.5]	90
25-29	13.5	[4.0-51.6]	82	39.4	[10.3-153.7]	100
30-34	14.7	[4.0-53.1]	164	42.6	[9.5-134.1]	215
35-39	14.6	[4.0-69.2]	230	43.2	[9.7-154.2]	297
40-44	18.5	[4.0-59.8]	197	44.1	[8.9-161.5]	280
45-49	18.7	[4.0-84.7]	175	53.5	[11.0-185.7]	167
50-54	27.7	[4.0-103.5]	81	51.0	[11.5-201.0]	93
55-59	22.1	[4.0-131.2]	16	57.8	[19.8-223.8]	30
From [22]						
55-64	25	[5-88]	114	77	[17-226]	137
65-74	45	[14-140]	41	114	[25-458]	57
75-96	57	[46-68]	3	124	[42-587]	18
From [23]						
45-59	100	[78-173]	134	164	[150-181]	144
>60	172	[144-173]	51	225	[180-254]	60

Figure S1. Imaging strategy (ECG or TTE first, then NT-proBNP) to diagnose left ventricular hypertrophy with the high LVH cut-off of 96 g/m² in men and 81 g/m² in women.



RaVL: amplitude of R wave in aVL lead; TTE: transthoracic echocardiography; LVH: left ventricular hypertrophy; LVM: left ventricular mass.

Figure S2. Biological strategy (NT-proBNP first, then ECG or TTE) to diagnose left ventricular hypertrophy with the high LVH cut-off 96 g/m² in men and 81 g/m² in women.



LVH: left ventricular hypertrophy; LVM: left ventricular mass; RaVL: amplitude of R wave in aVL lead; TTE: transthoracic echocardiography.



Diastolic blood pressure, aortic atheroma, and prognosis in hypertension: New insights into a complex association



Pierre-Yves Courand^{a,b,c,*}, Hugues Milon^a, Giampiero Bricca^{b,c}, Fouad Khettab^a, Pierre Lantelme^{a,b,c}

^a Cardiology Department, European Society of Hypertension Excellence center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, F-69004 Lyon, France

^b Génomique Fonctionnelle de l'Hypertension artérielle, EA 4173, Université Claude Bernard Lyon1, F-69100 Villeurbanne, France

^c Hôpital Nord-Ouest, F-69400 Villefranche sur Saône, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 September 2013

Received in revised form

27 December 2013

Accepted 6 January 2014

Available online 21 January 2014

Keywords:

Diastolic blood pressure

Systolic blood pressure

Aortic atherosclerosis

Cardiovascular death

ABSTRACT

Objectives: Our study aimed at determining the interaction between the prognostic value of diastolic blood pressure (DBP) and aortic atherosclerosis (ATS).

Background: With aging, equal systolic blood pressures (SBPs) become associated with low DBPs; i.e., high pulse pressures (PPs) become associated with a high risk of cardiovascular death. This association is usually ascribed to aortic stiffening with age but the precise impact of low DBP *per se* is yet uncertain.

Methods: 938 hypertensive patients recruited in the seventies had an aortic ATS score at pretreatment aortography. All-cause and cardiovascular deaths were assessed 20 years later. The prognostic values of DBP and SBP were assessed by a multivariate Cox regression model and their interactions with ATS examined.

Results: In the presence of ATS, an increase of 10 mmHg in DBP was associated with a protective effect: hazard ratios 0.84 [0.72–0.99] for cardiovascular death and 0.88 [0.78–1.00] for all-cause death. However, in the absence of ATS, DBP had no prognostic value: hazard ratios 1.05 [0.89–1.23] for cardiovascular death and 0.99 [0.88–1.11] for all-cause death (*p* for interaction: 0.061 and 0.087, respectively). No interaction was found between SBP and ATS (*p* for interaction > 0.40).

Conclusions: The prognostic values of DBP and aortic atheroma are not superimposable; yet, they are tightly connected: a low DBP is disadvantageous only in the presence of a pathologic aorta. Aortic atherosclerosis may explain, at least partly, in some high risk populations, the J-shape of the already reported DBP–outcome relationship.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Many epidemiological studies have shown a continuous relationship between blood pressure (BP), either diastolic (DBP) or systolic (SBP), and cardiovascular outcomes [1–3]. Nevertheless, at a given SBP level, low DBPs are usually reported as unfavorable [4–6]. This negative effect may be due either to the consequences of

low DBP *per se* – via a reduced coronary perfusion, for example – or to the fact that a low DBP is an indication of a remodeled aorta, which is a major risk factor for cardiovascular disease [7–9].

Distinguishing between these two hypotheses is extremely challenging because DBP and aortic properties are tightly interconnected. Protogerou et al. have made an attempt in very elderly subjects; they showed that whatever the pulse wave velocity (PWV), a low DBP was a negative prognostic maker [10]. Yet, because of their advanced age (85 years on average), it is likely that most of these subjects had a pathologic aorta precluding a real assessment of the respective effects of low DBP and aortic properties on the outcomes.

Whether a low DBP is disadvantageous by itself, particularly in the presence of ischemic heart disease [11], or its prognostic value totally concealed by aortic damages is an important issue. Indeed, the answer may help determining the level to which BDP can be lowered safely and in whom. It may also allow for a better

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; ATS, aortic atherosclerosis; ATS₂, two-modality atherosclerosis score; ATS₄, four-modality atherosclerosis score; BP, blood pressure; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; ECG, electrocardiogram; PP, pulse pressure; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure.

* Corresponding author. Cardiology Department, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, F-69004 Lyon, France. Tel.: +33 472 071 667; fax: +33 472 071 674.

E-mail address: pycourand@hotmail.com (P.-Y. Courand).

understanding of the J-shaped relationship between DBP and cardiovascular outcomes.

The aim of the present study was to determine the respective contributions of aortic atherosclerosis (ATS) and DBP on all-cause and cardiovascular mortality in a large cohort of hypertensive patients with a very long follow-up duration and, above all, with available scores of ATS based on aortography.

2. Methods

2.1. Patients

The study cohort has been previously described [12]. Briefly, the cohort included all consecutive patients who visited the Cardiology Department at Louis Pradel Hospital (Hugues Milon and Alain Froment, Lyon, France) between January 1969 and December 1976 for a work-up of their hypertension ($N = 1963$). At study closure, 24 patients were lost of follow-up. Among the 1939 patients with full follow-up, 938 have had an aortography at admission and were retained for the present analysis. Their outcomes were checked after a twenty-year follow-up period.

2.2. Protocol

A special form was filled out for every patient. It included various morphometric characteristics, risk factors for cardiovascular events (smoking status, alcohol intake, salt consumption, etc.), history of cardiovascular disease, and current medication and symptoms.

The smoking status was defined as current tobacco consumption or consumption stopped less than 5 years ago. BP was measured with a manual sphygmomanometer after 10 min of rest in the supine position. The considered SBP, DBP, and PP were each of the average of six measurements. Twelve-lead ECG was performed in the supine position.

An overnight fasting blood sample was drawn for hemogram and plasma chemistry (electrolytes, creatinine, glucose, and total cholesterol). Diabetes was retrospectively defined as a fasting glucose ≥ 1.26 g/L (≥ 7.9 mmol/L) on two separate occasions or current use of antidiabetic medication. The renal function was assessed by the Modification in Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

Previous cardiovascular diseases (CVDs) included history of heart failure (clinical or chest radiographic findings such as dyspnea, edema, cardiomegaly, or pulmonary congestion), coronary artery disease (clinical findings such as angina pectoris, myocardial infarction, or Q wave on electrocardiogram), peripheral arterial disease (walking impairment or pain at rest), and stroke (clinical findings).

Aortography was performed by puncture of the femoral artery. Seldinger technique was used to diagnose renal artery stenosis because Doppler imaging, computed tomography, and magnetic resonance imaging were not available before 1976. It was performed unless i) the patient refused; ii) this aortography was already done in another centre; or iii) the procedure was not justified within the clinical context. The descending thoracic and abdominal aorta was explored. Signs of aortic atherosclerosis included calcifications, atherosclerotic plaque, stenosis, or aneurysms. These were categorized according to a four-modality atherosclerosis score (ATS₄): 0 when absent, 1 for mild atherosclerosis (few calcifications or atherosclerotic plaques), 2 for moderate atherosclerosis (numerous calcifications or atherosclerotic plaques), 3 for severe atherosclerosis (stenosis or aneurysm). A simplified two-modality score (ATS₂) was also used: 0 for ATS₄ = 0 and 1 for ATS₄ = 1, 2, or 3.

2.3. Assessment of outcomes

Patients were not individually followed by our team. Deaths were obtained from the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). All other subjects were considered to be alive at the end of the follow-up period. The end points used in this study were all-cause deaths (cardiovascular and non-cardiovascular deaths) and cardiovascular deaths (from cerebrovascular disease, myocardial infarction, or heart failure).

2.4. Statistical analyses

Continuous variables with close-to-normal distributions were summarized as means \pm standard deviations. Continuous variables with skewed distributions were summarized as medians (interquartile ranges). Categorical variables were expressed as percentages. Thus, a non-parametric ANOVA was used to compare continuous variables between ATS subgroups and χ^2 testing was used for between-group comparisons of dichotomous variables.

The prognostic values of ATS and BP were first examined in the whole cohort as categorical variables: precisely, ATS₄ scores, DBP quartiles (<97, 97–109, 110–121, and >121 mmHg), and SBP quartiles (<163, 163–182, 183–207, and >207 mmHg). The times to all-cause or cardiovascular death were analyzed by Kaplan–Meier survival curves and these curves compared using the log-rank test.

In a second step, adjusted hazard ratios for DBP and SBP were calculated in the same multivariable Cox regression model (χ^2 statistic adjusted for age, sex, DBP, SBP, ATS₂, diabetes, total cholesterol, smoking status, previous cardiovascular disease, body mass index, antihypertensive treatment and estimated glomerular filtration rate). The proportional hazards hypothesis was tested by introducing a variable-by-time interaction into the Cox regression model. These interactions were not statistically significant for all-cause or cardiovascular death. The hazard ratios for DBP and SBP were then recalculated as a function of ATS₂ and age (≤ 45 vs. >45 years, ≤ 50 vs. >50 years, ≤ 55 vs. >55 years) as potential effect modifiers using the same multivariable model as above but excluding ATS₂: i.e., including age (as a continuous variable), sex, DBP, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, previous cardiovascular disease, body mass index, antihypertensive treatment and estimated glomerular filtration rate. Smoothing splines were used to determine the functional form of the association between the risk for all-cause death or cardiovascular death and DBP or SBP as a function of aortic atherosclerosis (ATS₂ 0 and ATS₂ 1) in the same multivariable Cox regression model.

For the graphical representation of the relationship between BP and cardiovascular mortality, the hazard ratios and their 95% CIs were plotted with 180 mmHg SBP and 110 mmHg DBP as references. These reference levels approximate the mean SBP (186 mmHg) and DBP (110 mmHg) of the study population. The plotted hazard ratios were based on the covariate-adjusted Cox proportional hazards model with a restricted cubic spline transformation of BP that used five knots at 80, 100, 110, 122, and 145 mmHg for DBP and 142, 165, 180, 203, and 242 mmHg for SBP.

Sensitivity analyses were performed to address the possibility of reverse causality. Reverse causality refers here to the possibility that low BP may be a consequence rather than a cause of poor health condition (e.g., congestive heart failure or malignancy), which is frequently mentioned as an explanation for low BP-associated morbidity and mortality [13–15]. A sensitivity analysis was performed after exclusion of patients with secondary hypertension to rule out a selection bias between the whole cohort and the subgroup with aortography. Because reverse causality, if present, would affect short-term rather than long-term outcomes, two regression analyses were repeated excluding 25 patients who died

during the first year of follow-up and also after exclusion of 68 patients who died during the first three years of follow-up with the same Cox regression multivariable model. We also investigated separately the first half and the second half of deaths in a multivariable Cox regression adjusted for less variables to increase statistical power: age, sex, SBP, DBP, ATS_2 , previous cardiovascular disease, estimated glomerular filtration rate and the interaction between DBP and ATS_2 .

Moreover, to rule out the bias of different causes of death between groups, the causes of death were compared between subjects with median baseline SBP lower vs. higher than 180 mmHg and between subjects with median baseline DBP lower vs. higher than 110 mmHg using a Pearson χ^2 test. The causes of death were categorized as vascular death, progressive heart failure, malignancy, or other.

The analyses used SPSS software, release 20.0.0 (SPSS, Chicago, USA) and STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX). A p value <0.05 was considered for statistical significance, except for the test of interaction according various potential effect modifiers; in this case a p value <0.10 was retained for statistical significance.

3. Results

On average, the patients had a markedly elevated BP (182/110 mmHg) and 18% of them had a previous cardiovascular disease (Table 1). Nearly half of them were receiving at least one antihypertensive drug at baseline: thiazide diuretics (48%), centrally acting drugs (22%), antialdosterones (13%), or beta-blockers (1%). Precisely, 720 patients (76.8%) had essential hypertension; the other etiologies were: renal artery stenosis (6.0%), renal parenchymal disease (5.5%), primary aldosteronism (3.1%), aortic coarctation (1.3%), and miscellaneous (7.3%). Baseline characteristics of patients with or without an aortography ($N = 938$ and $N = 1001$ respectively) were quite similar with the exception of age and aetiologies (Supplementary data, Table S1).

Table 1 shows the gradual association between the ATS_4 grade and the overall severity pattern, particularly regarding the presence of previous cardiovascular disease. An increase of SBP but not of

DBP was observed across ATS_4 subgroups. As a result, the PP increased along with ATS severity. During the 20-year follow-up period, 362 deaths occurred: 184 from a cardiovascular cause, 54 from cancer, 15 violent deaths, and 109 from other causes.

3.1. Prognostic value of ATS , DBP, and SBP for cardiovascular and all-cause death

As shown by Kaplan–Meier curves (Fig. 1), the survival rates decreased with increasing DBP and SBP levels and also with increasing severity of aortic atherosclerosis (ATS_4). This was true for all-cause and cardiovascular deaths (log-rank $p < 0.05$). In the Cox regression univariate analysis, DBP, SBP, and ATS_2 were statistically associated with cardiovascular and all-cause death (Table 2). Testing Pearson's correlation between log-transformed SBP and DBP values demonstrated a statistically significant correlation ($r = 0.584$, $p < 0.001$). Yet, the multicollinearity of the two variables was not strong enough to prevent from building a model adjusted for both SBP and DBP. In a multivariable analysis, an increased SBP and ATS_2 score remained associated with an increased risk for all-cause or cardiovascular death whereas an increased DBP showed only a non-statistically significant trend toward a protective effect.

3.2. Interaction between ATS , age, and BP levels

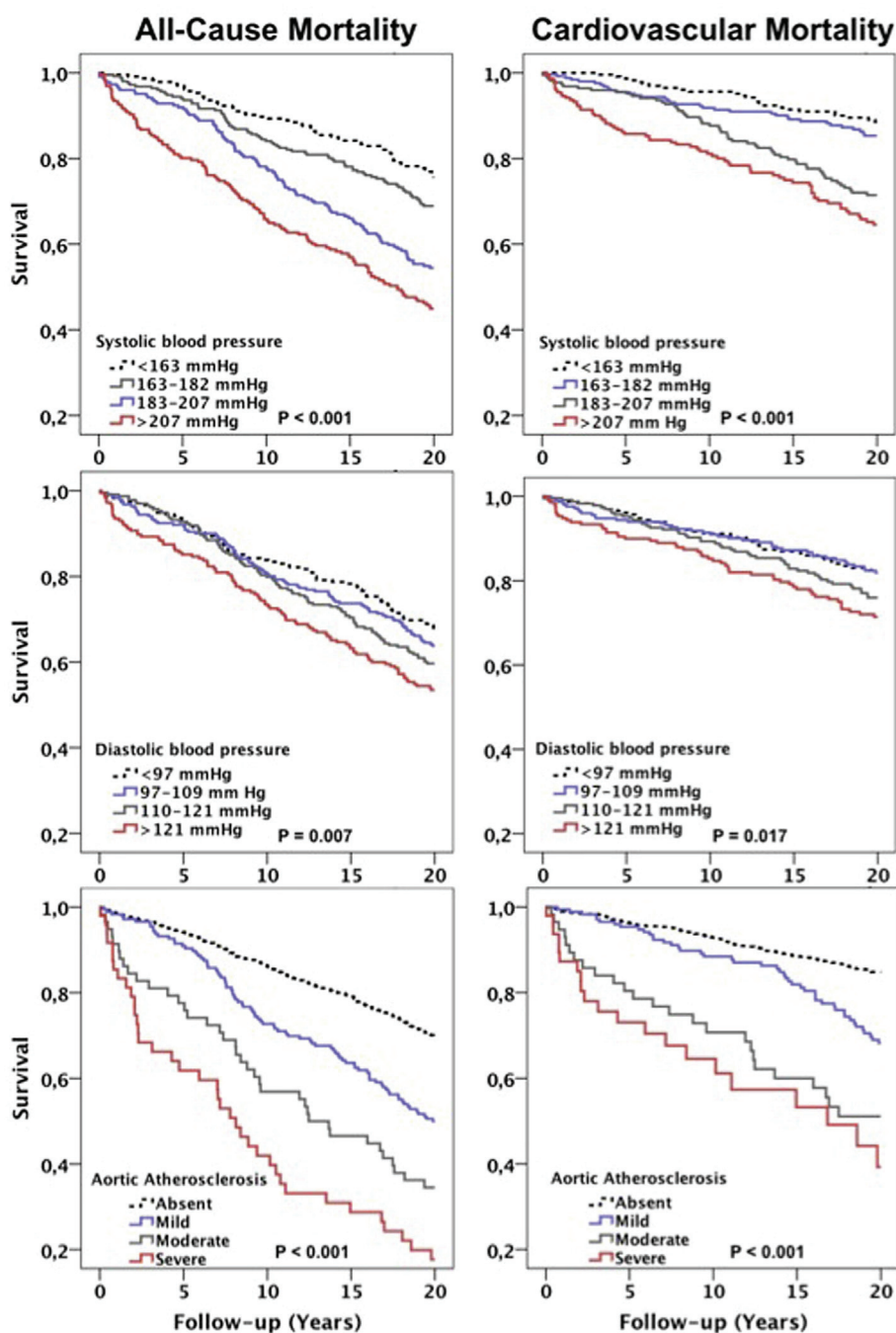
Fig. 2A shows the prognostic value of a 10 mmHg increase in DBP according to various conditions. An interaction was found between the prognostic value of DBP and ATS_2 for cardiovascular death and all-cause death (p for interaction: 0.061 and 0.087, respectively). Indeed, a 10 mmHg increase in DBP was associated with a protective effect in the presence of ATS_2 (the hazard ratios were 0.84 [0.72–0.99] for cardiovascular death and 0.88 [0.78–1.00] for all-cause death) but DBP had no prognostic value in the absence of detectable ATS_2 (the hazard ratios were then 1.05 [0.89–1.23] for cardiovascular death and 0.99 [0.88–1.11] for all-cause death).

There was an interaction between DBP and age for cardiovascular death and all-cause death, but only with a cut-off set at 55

Table 1
Baseline characteristics according to the four grades of aortic atherosclerosis.

Characteristics	Aortic atherosclerosis grade					p value
	All grades	ATS_4 0	ATS_4 1	ATS_4 2	ATS_4 3	
Number of subjects	938	656	176	58	48	
Demographic characteristics						
Age (years)	43.5 \pm 10.8	40.6 \pm 10.6	48.7 \pm 7.4	51.8 \pm 8.2	53.2 \pm 9.7	<0.001
Women/Men (%)	38.3/61.7	40.2/59.8	42.0/58.0	20.7/79.3	18.8/81.2	0.001
Smokers (%)	52.3	47.5	53.4	78.9	89.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.0 (22.4–28.1)	25.2 (22.2–28.1)	25.0 (23.1–28.1)	24.9 (22.7–27.5)	24.1 (22.1–26.0)	0.186
Cardiac parameters						
Heart rate (bpm)	79 \pm 13	80 \pm 13	80 \pm 13	79 \pm 12	77 \pm 13	0.636
SBP (mmHg)	182 (163–207)	178 (162–200)	191 (170–220)	187 (165–215)	208 (182–226)	<0.001
DBP (mmHg)	110 \pm 19	110 \pm 19	114 \pm 19	109 \pm 16	113 \pm 18	0.011
PP (mmHg)	73 (60–90)	70 (60–85)	77 (63–96)	84 (65–98)	90 (65–115)	<0.001
Medical history						
Diabetes (%)	15.0	12.8	22.2	20.7	12.5	0.010
History of HF (%)	9.8	7.2	12.5	20.7	22.9	<0.001
CAD (%)	5.9	3.8	10.2	13.8	8.3	<0.001
PAD (%)	3.3	0.6	3.0	10.3	33.3	<0.001
Stroke (%)	11.3	8.2	17.6	19.0	20.8	<0.001
Treatment of HT (%)	48.6	43.9	56.8	58.6	70.8	<0.001
Biochemical variables						
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	81 (65–98)	84 (69–103)	75 (61–91)	73 (56–90)	69 (45–89)	<0.001
Total cholesterol (g/L)	2.2 (2.0–2.5)	2.2 (1.9–2.4)	2.3 (2.0–2.6)	2.4 (2.2–2.6)	2.3 (2.1–2.6)	<0.001

Unless otherwise stated, the data are means \pm SDs or medians (interquartile ranges). BMI: body-mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PP: pulse pressure; HF: heart failure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; bpm: beats per minute; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; HT: hypertension; ATS_4 0: absence of aortic atherosclerosis; ATS_4 1: mild aortic atherosclerosis; ATS_4 2: moderate aortic atherosclerosis; ATS_4 3: severe aortic atherosclerosis.



Factor	At start	At 5 years	At 10 years	At 15 years	At 20 years
<i>Systolic blood pressure</i>					
< 163 mm Hg	235*	226	210	197	177
163-182 mm Hg	250	236	211	196	173
183-207 mm Hg	223	206	175	148	122
> 207 mm Hg	226	180	148	128	101
<i>Diastolic blood pressure</i>					
< 97 mm Hg	234	219	197	184	159
97-109 mm Hg	251	231	203	185	160
110-121 mm Hg	234	216	186	164	139
> 121 mm Hg	214	183	158	136	115
<i>Aortic atherosclerosis</i>					
Absent	656	617	565	518	457
Mild	176	160	128	112	88
Moderate	58	45	33	27	20
Severe	48	28	19	13	8

* Number of patients at risk.

Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves according to the quartiles of systolic blood pressure, the quartiles of diastolic blood pressure, and the grades of aortic atherosclerosis.

Table 2
Univariate and multivariate Cox regression analysis for aortic atherosclerosis, systolic blood pressure and diastolic blood pressure. Adjusted hazard ratios [95% CIs].

Variables	All-cause death		Cardiovascular death	
	HR [95% CI]	<i>p</i>	HR [95% CI]	<i>p</i>
Univariate analysis				
ATS ₂ 1 vs. ATS ₂ 0	2.51 [2.04–3.08]	<0.001	3.00 [2.25–4.01]	<0.001
SBP (+10 mmHg)	1.14 [1.11–1.18]	<0.001	1.17 [1.13–1.23]	<0.001
DBP (+10 mmHg)	1.12 [1.06–1.18]	<0.001	1.15 [1.07–1.24]	<0.001
Multivariate analysis				
ATS ₂ 1 vs. ATS ₂ 0	1.28 [1.01–1.62]	0.044	1.52 [1.09–2.12]	0.014
SBP (+10 mmHg)	1.10 [1.06–1.15]	<0.001	1.14 [1.07–1.21]	<0.001
DBP (+10 mmHg)	0.95 [0.88–1.02]	0.174	0.93 [0.84–1.04]	0.199

Multivariate model including age, sex, systolic blood pressure (continuous variable), diastolic blood pressure (continuous variable), diabetes, total cholesterol, smoking status, previous cardiovascular disease, estimated glomerular filtration rate (Modification in Diet in Renal Disease formula, continuous variable), antihypertensive treatment and body mass index (continuous variable). ATS₂ 1: atherosclerosis present; ATS₂ 0: atherosclerosis absent.

years (*p* for interaction 0.110 and 0.021 respectively). Indeed, a 10 mmHg increase in DBP was associated with a protective effect in patients older than 55 years (the hazard ratios were 0.76 [0.61–0.96] for cardiovascular death and 0.79 [0.66–0.94] for all-cause death) but DBP had no prognostic value in patients younger than 55 years (the hazard ratios were 1.02 [0.89–1.16] for cardiovascular death and 1.00 [0.91–1.10] for all-cause death). The prevalence of aortic atherosclerosis (ATS₂) was much higher in patient older than 55 years than in patients younger than 55 years (65% vs. 20%, *p* < 0.001).

The picture was rather different concerning the prognostic value of SBP according to the same conditions (Fig. 2B). An increase of SBP was associated with a higher risk of all-cause or cardiovascular death whatever the condition. In particular, there was no interaction with ATS₂ (*p* for interaction 0.414 for cardiovascular death and 0.363 for all-cause death).

The results of the multivariate survival analyses for cardiovascular death that used cubic splines are presented in Fig. 3. The hazard ratio of DBP in patients without aortic atherosclerosis (ATS₂ = 0) was relatively stable after adjustment for SBP; there was just a trend for a *J*-curve (70 vs. 110 mmHg of DBP, hazard ratio 1.92 [0.88–5.13]). In the presence of aortic atherosclerosis (ATS₂ = 1), patients with DBP lower than 80 mmHg had at least a four-fold higher risk of cardiovascular death after adjustment for SBP (70 vs. 110 mmHg of DBP, hazard ratio 4.26 [1.12–18.19]). Aortic atherosclerosis did not impact the increased risk of cardiovascular death associated with 10 mmHg increments of SBP after adjustment for DBP.

3.3. Sensitivity analyses

After exclusion of the patients deceased during the first year of follow-up, the univariable and multivariable hazard ratios for ATS₄, DBP, and SBP were comparable to those found for the whole cohort (Supplementary data, Table S2). After this exclusion, the prognostic values of a 10 mmHg increase in DBP or SBP according to various conditions were also relatively close to the values found for the whole cohort (Supplementary data, Figs. S1 and S2).

The shape of the relationship between BP level and cardiovascular death did not change after exclusion of the patients deceased during the first year of follow-up (Supplementary data, Fig. S3). Similar distributions of the causes of death (categorized as cardiovascular death, cancer, violent death, and other) were found in subjects with ATS₂ = 0 vs. ATS₂ = 1 (*p* = 0.597), subjects with SBP ≥ 182 vs. < 182 mmHg (*p* = 0.225), and subjects with DBP < 110

vs. ≥ 110 mmHg (*p* = 0.445, Supplementary data, Fig. S4). After exclusion of patients deceased in the first three years of follow-up (*N* = 68), the interaction between DBP and aortic atheroma was of borderline significance for cardiovascular (*p* = 0.107) and all-cause mortality (*p* = 0.140). Finally, when the analysis focuses on patients with essential hypertension (*N* = 720), we observed a significant interaction between DBP and aortic atheroma for cardiovascular mortality (*p* = 0.094) and a trend for all-cause mortality (*p* = 0.185).

When we performed our multivariable Cox regression analysis during the first follow-up period (i.e., 0–9.6 years, first half of death), we observed a *p* interaction for DBP and aortic atheroma of 0.081 for cardiovascular mortality and of 0.169 for all-cause mortality. During the second follow-up period (i.e., 9.6–20 years, second half of death), the results were quite similar with a *p* interaction for DBP and aortic atheroma of 0.122 for cardiovascular mortality and of 0.174 for all-cause mortality.

4. Discussion

The present study provides new insights into the prognostic value of DBP. It shows that the prognostic values of DBP and aortic atheroma are not superimposable; yet, they are tightly connected, a low DBP being associated with an unfavorable prognosis only in the presence of a pathologic aorta. Aortic atherosclerosis may explain, at least partly, the *J*-shape of the DBP-outcome relationship.

The strong link between high BP and cardiovascular outcomes is now well-documented [1–3]. With aging, the positive relationship between SBP and the cardiovascular risk persists whereas a negative relationship between DBP and this risk is often reported [13,16,17]. The latter relationship may be even more complex and take the shape of a *J*-curve. Interpreting these relationships is difficult because of the confounding effect of the changes in aortic properties with age. Indeed, it is well known that the age-induced aortic stiffening leads to major changes in BP level at both the peripheral and the central levels. While SBP keeps on increasing with age, DBP starts to decrease by 55 or 60 years of age, which leads to a marked increase in PP [18]. Thus, at a given SBP level, a low DBP is usually an indicator of a stiffened aorta.

Aortic stiffness is an unfavorable factor by itself; this has been shown using PWV, a direct marker of aortic stiffness [7–9], or PP, an indirect marker [4,5,19]. The present results confirm this prognostic value because worse outcomes were observed with increasing severities of aortic atherosclerosis. Though ATS₄ does not strictly correspond to a measurement of aortic stiffness, we believe it is probably a good proxy. Indeed, it has been shown in healthy volunteers that aortic calcification, as assessed by computed tomography, was positively associated with high PWV [20]. Furthermore, as internal validation, our ATS₄ variable was tightly related to PP.

In this context, the unresolved issue is the precise role of DBP. Is a low DBP harmful by itself or is its prognostic value totally concealed by that of aortic remodeling? This is an important question because it raises other ones: to which level can DBP be lowered safely and in whom? If aortic damage overcomes DBP in terms of prognostic significance, then lowering DBP will not be a problem. If not, lowering DBP will be harmful.

Most epidemiological studies are confounded by the fact that PP is used both as a marker of low DBP and as a surrogate of aortic remodeling, namely stiffening. In elderly subjects, Protogerou et al. tried to cope with this bias by using PWV, a direct index of aortic stiffness [10]. They showed that the prognostic value of DBP was independent of PWV, suggesting a pathological role for low DBP *per se*. However, it is likely that most of these elderly subjects had an abnormal aorta, which limits the scope of the findings. In this respect, the present study presents the advantage of dissociating aortic properties from DBP.

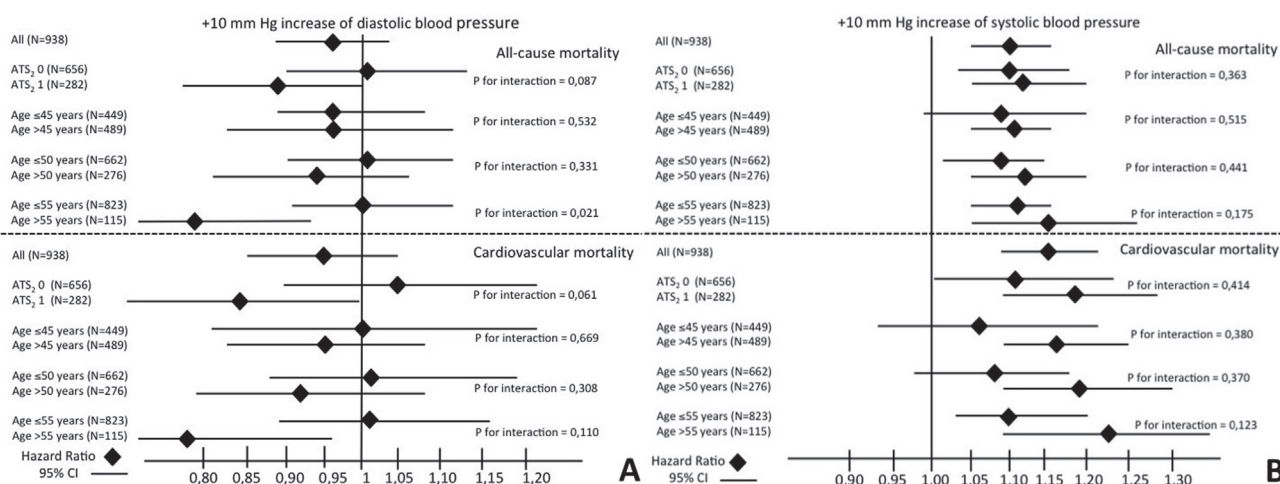


Fig. 2. Predictive value of diastolic blood pressure (panel A) or systolic blood pressure (panel B) as a continuous variable (+10 mmHg) according to various potential effect modifiers (20 years follow-up). Cox regression model with diastolic blood pressure (panel A) or systolic blood pressure (panel B) as continuous variable (+10 mmHg) adjusted for the major risk factors: age, sex, systolic blood pressure (panel A) or diastolic blood pressure (panel B), diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, body mass index, previous cardiovascular diseases, and anti-hypertensive treatment. Four additional effect modifiers were considered: atherosclerosis, ATS_2 (0, 1) and three different age cut-offs (45, 50, and 55 years). HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ATS_2 1: atherosclerosis present; ATS_2 0: atherosclerosis absent.

Analyzing the entire cohort after adjustment for the major confounders, including SBP and ATS, the study found a non-significant trend for a deleterious effect of low DBP. More importantly, when examined as a function of aortic damage, the harmful effect of low DBP was observed only in the presence of a pathologic aorta, suggesting a major prognostic interaction between aortic properties and DBP. This interaction was further supported by the modulating effect of age on the predictive value of DBP. In contrast, there was no modulating effect of aortic properties or age on the prognostic value of SBP. This emphasizes the differences in the pathological consequences of changes in the two types of BP.

The effect of the interaction between DBP and ATS on the outcomes may have several explanations. It can be due to the central pressure. Indeed, ATS, via its plausible association with PWV increase, may favor an early return of the reflected wave over the incident wave whose consequence is a further increase in central SBP but a decrease central DBP [21]. This is able to promote ischemic events. Another explanation is that aortic ATS is a marker of poor general vascular status, especially at the coronary level [22–24]. This is supported here by the fact that the prevalence of coronary disease tended to increase with the severity of aortic atherosclerosis and, in fact, the pathological role of low DBP in the

presence of coronary disease has been already shown [11]. Finally, the prognostic impact of a low DBP may be due to a reverse causality, which would be in accordance with some observations showing that the association between low DBP and outcome is seen only over the short term [25]. However, this hypothesis was not supported here by the sensitivity analysis carried out after removal of the first-year deaths.

Finally, our results are in perfect agreement with the current knowledge on the J-curve and may have practical implications. The presence of aortic damage may explain, at least partly, the fact that the J-shaped relationship between DBP and cardiovascular events is mainly reported in studies on patients with previous cardiovascular disease or diabetes [13,17,26–28] but not in populations with lower risks [1]. This calls for caution in lowering the DBP in the former population whereas DBP lowering is less risky in the latter.

The main limitation of this study is the lack of a direct estimation of aortic stiffness (PWV) and the fact that ATS evaluation was performed via an angiographic score not available routinely in hypertensive patients. In this respect, our results may not be directly applicable to clinical practice and should be regarded as “a proof of concept”. Even if our ATS variable has several advantages being a pressure-independent index undoubtedly highly related to

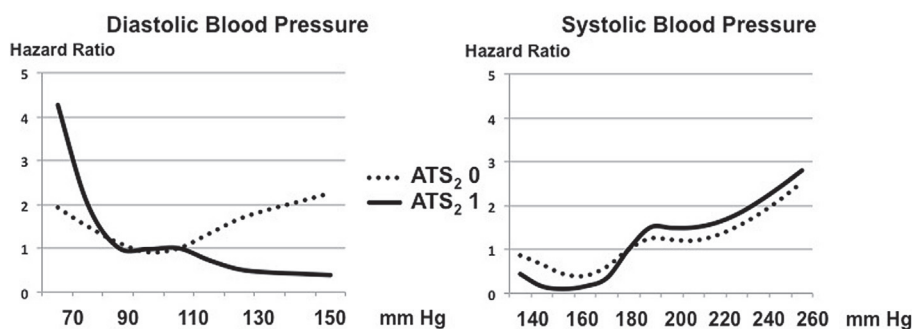


Fig. 3. Hazard ratio for cardiovascular mortality with SBP or DBP as a function of aortic atherosclerosis. Cox regression model with systolic blood pressure or diastolic blood pressure as continuous variable (+10 mmHg, cubic spline transformation) according to aortic atherosclerosis condition. The reference values for the hazard ratio are 180 mmHg for systolic blood pressure and 110 mmHg for diastolic blood pressure. Model adjusted for the major risk factors: age, sex, diastolic or systolic blood pressure (depending on the one considered for cubic spline transformation), diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, body mass index, previous cardiovascular diseases and anti-hypertensive treatment. HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ATS_2 1: atherosclerosis present; ATS_2 0: atherosclerosis absent.

aortic stiffness, our results deserve confirmation with a direct estimation of stiffness by PWV. Still, the major strengths of this study are the large size of the cohort, the detailed baseline characteristics, the very long duration of the follow-up, and the high number and robustness of the events considered.

In conclusion, we showed that a low DBP is associated with a poor outcome only in the context of a pathologic aorta. No such association was found in case of “normal aorta”.

Acknowledgments

The authors thank Jean Iwaz (Hospices Civils de Lyon) for a thorough editing of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.004>.

References

- [1] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- [2] MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–74.
- [3] Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:163–8.
- [4] Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–9.
- [5] Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–60.
- [6] Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–80.
- [7] Girerd N, Legezd L, Paget V, et al. Outcome associations of carotid-femoral pulse wave velocity vary with different measurement methods. *Am J Hypertens* 2012;25:1264–70.
- [8] Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–90.
- [9] 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.
- [10] Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007;50:172–80.
- [11] Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–93.
- [12] Courand PY, Milon H, Gustin MP, Froment A, Bricca G, Lantelme P. Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension. *J Hypertens* 2013;31:484–91.
- [13] Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142–51.
- [14] Chen J, Gu D, Whelton SP, et al. Blood pressure and mortality among Chinese patients with cardiovascular disease. *J Hypertens* 2008;26:859–65.
- [15] Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-Shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136:438–48.
- [16] Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–9.
- [17] Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012;59:14–21.
- [18] Franklin SS, Gustin 4th W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–15.
- [19] Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–5.
- [20] McEnery CM, McDonnell BJ, So A, et al., Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009;53:524–31.
- [21] Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001;38:1461–6.
- [22] Nam HJ, Jung IH, Kim J, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and occult coronary artery disease detected by multi-detector computed tomography. *Int J Cardiol* 2012;31(157):227–32.
- [23] Alarhabi AY, Mohamed MS, Ibrahim S, Hun TM, Musa KI, Yusof Z. Pulse wave velocity as a marker of severity of coronary artery disease. *J Clin Hypertens* 2009;11:17–21.
- [24] Koji Y, Tomiyama H, Ichihashi H, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2004;94:868–72.
- [25] Flack JM, Neaton J, Grimm Jr R, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction: Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995;92:2437–45.
- [26] Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial. *Eur Heart J* 2010;31:2897–908.
- [27] D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ* 1991;303:385–9.
- [28] Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *J Am Med Assoc* 2010;304:61–8.

Supplementary data

Table S1 – Comparison of baseline characteristics of patients with and without an aortography.

Variables	Aortography N = 938	No Aortography N = 1001	p
Age (years)	43.5 ± 10.8	44.8 ± 13.8	0.035
Women/Men (%)	38.3/61.7	38.5/61.5	0.568
Smokers (%)	52.3	51.9	0.681
BMI (kg/m ²)	25.0 (22.4-28.1)	24.7 (22.1-27.7)	0.199
SBP (mm Hg)	182 (163-207)	174 (155-198)	0.079
DBP (mm Hg)	110 ± 19	105 ± 21	0.090
PP (mm Hg)	73 (60-90)	73 (60-89)	0.711
Diabetes (%)	15.0	14.1	0.336
History of HF (%)	9.8	9.5	0.521
CAD (%)	5.9	8.1	0.303
PAD (%)	3.3	3.2	0.565
Stroke (%)	11.3	9.6	0.434
Treatment of HT (%)	48.6	46.2	0.481
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	81 (65-98)	82 (67-99)	0.802
Total cholesterol (g/L)	2.2 (2.0-2.5)	2.2 (2.0-2.5)	0.935
Aetiologies (%)			<0.001
Essential hypertension	76.8	86.2	
Renal artery stenosis	6.0	1.5	
Primary aldosteronism	3.1	1.0	
Renal parenchymal disease	5.5	4.9	
Aortic coarctation	1.3	2.1	
Miscellaneous	7.3	4.3	

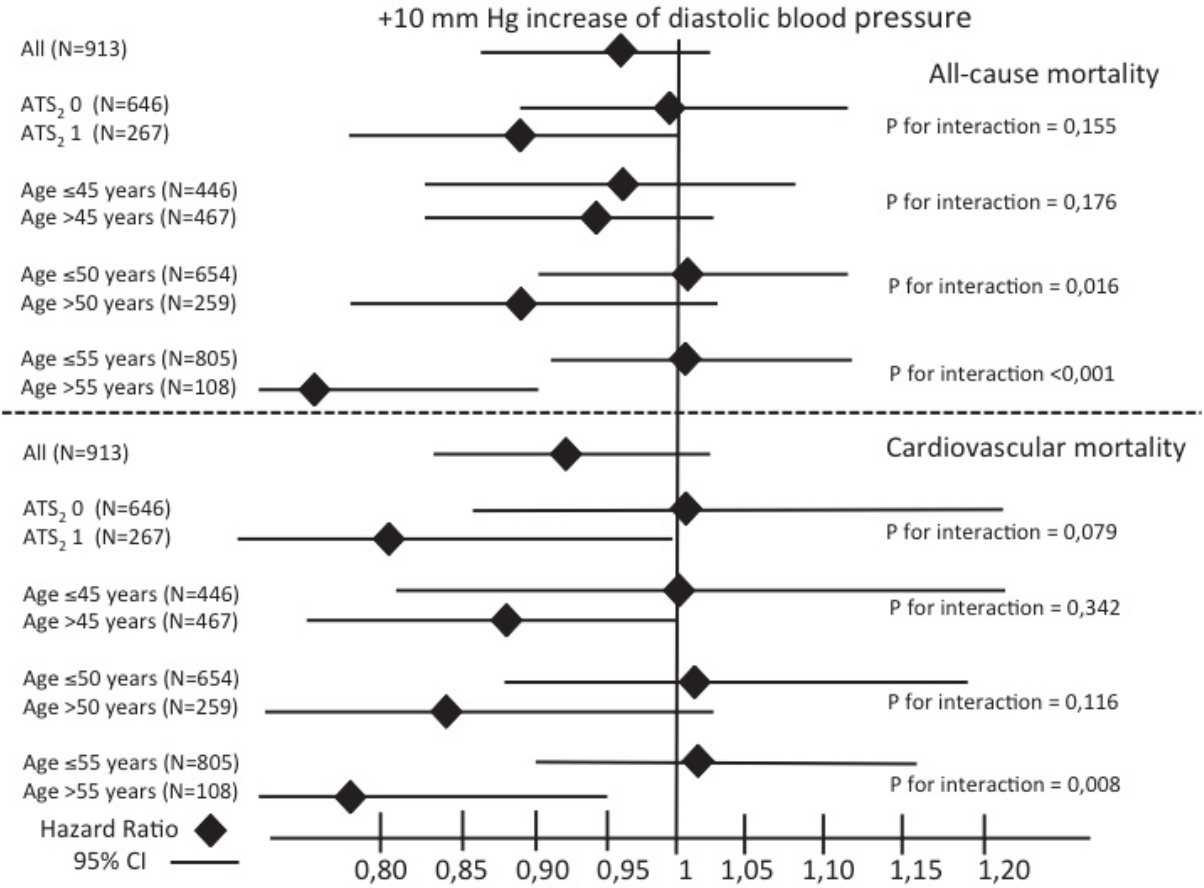
Unless otherwise stated, the data are means \pm SDs or medians (interquartile ranges). BMI: body-mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PP: pulse pressure; HF: heart failure; eGFR: estimated glomerular filtration rate; bpm: beats per minutes; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; HT: hypertension.

Table S2 - Univariate and multivariate Cox regression analysis for aortic atherosclerosis, diastolic and systolic blood pressure after exclusion of patients follow-up < 1 year (N = 913).

Variables	All-cause death		Cardiovascular death	
	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
<i>Univariate analysis</i>				
ATS ₂ 1 vs. ATS ₂ 0	2.43 [1.96-3.01]	< 0.001	2.97 [2.19-4.02]	< 0.001
SBP (+10 mm Hg)	1.13 [1.09-1.17]	< 0.001	1.16 [1.11-1.21]	<0.001
DBP (+10 mm Hg)	1.11 [1.05-1.17]	< 0.001	1.13 [1.04-1.22]	0.003
<i>Multivariate analysis</i>				
ATS ₂ 1 vs. ATS ₂ 0	1.28 [1.00-1.62]	0.048	1.60 [1.13-2.27]	0.008
SBP (+10 mm Hg)	1.10 [1.05-1.15]	< 0.001	1.14 [1.07-1.21]	< 0.001
DBP (+10 mm Hg)	0.94 [0.87-1.02]	0.131	0.92 [0.82-1.02]	0.122

Multivariate model including age, sex, systolic blood pressure (continuous variable), diastolic blood pressure (continuous variable), diabetes, total cholesterol, smoking status, previous cardiovascular disease heart disease, estimated glomerular filtration rate (Modification in Diet in Renal Disease formula, continuous variable), antihypertensive treatment and body mass index (continuous variable). ATS₂ 1: atherosclerosis present; ATS₂ 0: atherosclerosis absent.

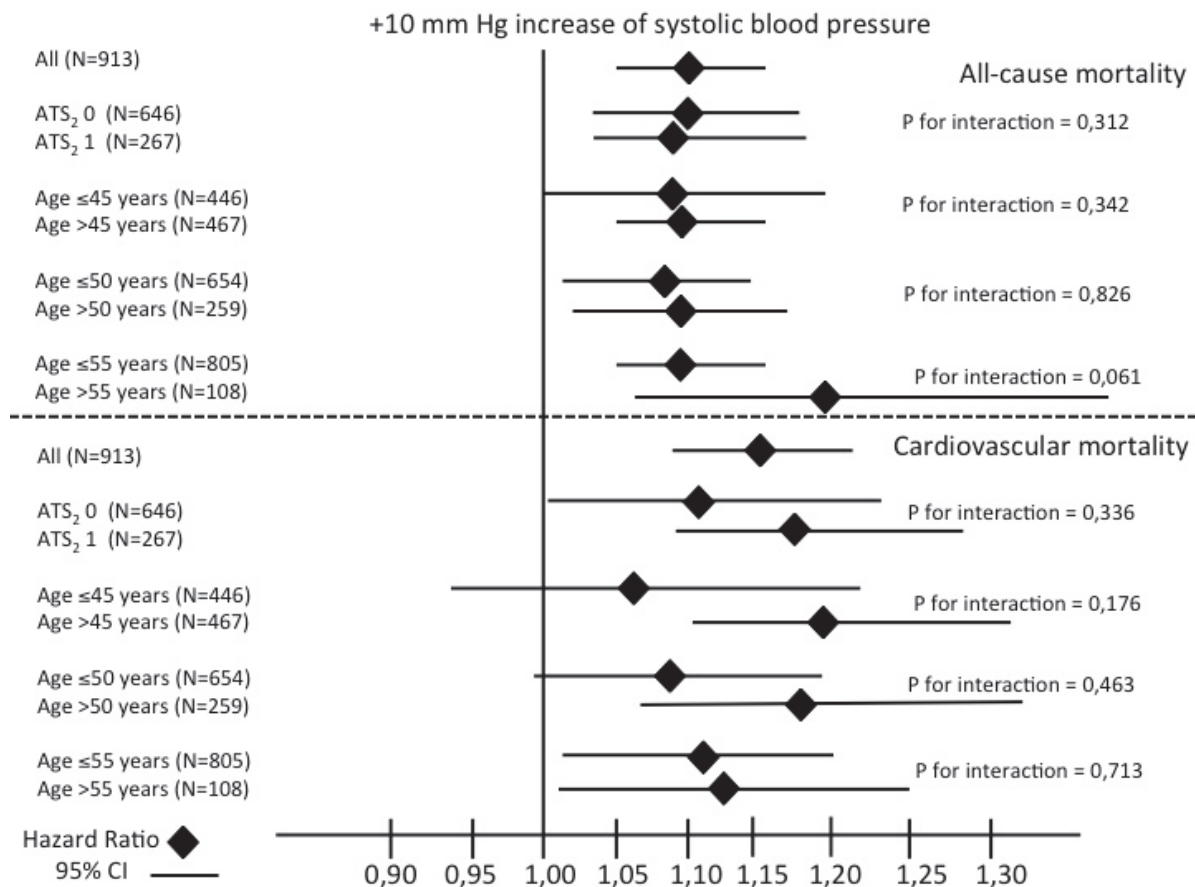
Figure S1 - Predictive value of diastolic blood pressure as a continuous variable (+10 mm Hg) according to various potential effect modifiers after exclusion of patients with follow-up < 1 year (N = 913).



Cox regression model with diastolic blood pressure as a continuous variable (+10 mm Hg) adjusted for the major risk factors: age, sex, systolic blood pressure, diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, body mass index, previous cardiovascular diseases, and anti-hypertensive treatment. Four additional effect modifiers were considered: atherosclerosis, ATS₂ (0, 1) and three different age cut-offs (45, 50, and 55 years).

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ATS₂ 1: atherosclerosis present; ATS₂ 0: atherosclerosis absent.

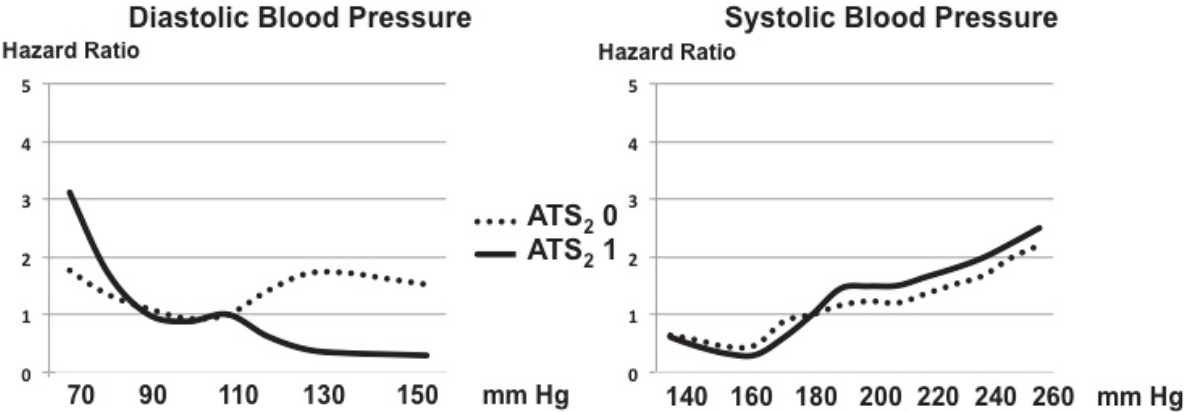
Figure S2 - Predictive value of systolic blood pressure as a continuous variable (+10 mm Hg) according to various potential effect modifiers after exclusion of patients with follow-up < 1 year (N = 913).



Cox regression model with diastolic blood pressure as a continuous variable (+10 mm Hg) adjusted for the major risk factors: age, sex, systolic blood pressure, diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, body mass index, previous cardiovascular diseases, and anti-hypertensive treatment. Four additional effect modifiers were considered: atherosclerosis, ATS₂ (0, 1) and three different age cut-offs (45, 50, and 55 years).

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ATS₂ 1: atherosclerosis present; ATS₂ 0: atherosclerosis absent.

Figure S3 - Hazard ratio for cardiovascular mortality for SBP or DBP as a function of aortic atherosclerosis after exclusion of patients with follow-up <1 year (N = 913).

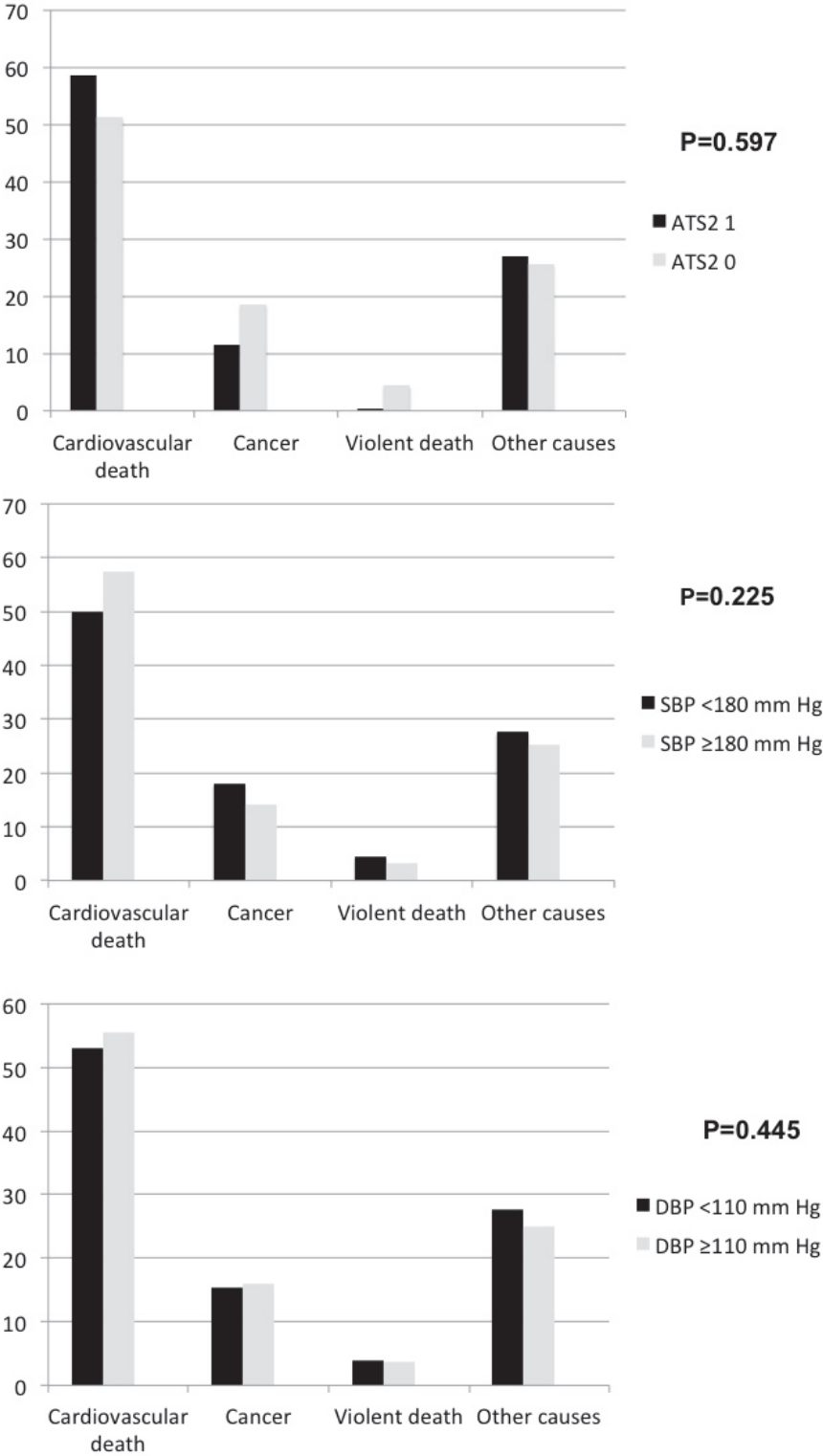


Cox regression model with systolic blood pressure or diastolic blood pressure as continuous variables (+10 mm Hg, cubic spline transformation) according to aortic atherosclerosis conditions. The reference values for the hazard ratio are 180 mm Hg for systolic blood pressure and 110 mm Hg for diastolic blood pressure.

Model adjusted for major risk factors: age, sex, diastolic or systolic blood pressure (depending on the one considered for cubic spline transformation), diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, body mass index, previous cardiovascular diseases, and anti-hypertensive treatment.

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ATS₂ 1: atherosclerosis present; ATS₂ 0: atherosclerosis absent.

Figure S4 - Distribution of death causes according to ATS₂, SBP, and DBP categories.



Relative distributions for subjects having baseline ATS₂ 0 or ATS₂ 1; SBP < 180 mm Hg or ≥ 180 mm Hg; DBP < 110 mm Hg or ≥ 110 mm Hg. No significant differences were observed.

Effect modification of aortic atheroma on the prognostic value of heart rate in hypertension

Pierre-Yves Courand^{a,b,c}, Hugues Milon^{a,b,c}, Marie-Paule Gustin^{b,c}, Alain Froment*, Giampiero Bricca^{b,c}, and Pierre Lantelme^{a,b,c,d}

Background: Although some epidemiological studies have advocated a prognostic value of heart rate (HR) in hypertensive patients, the influence of vascular damages on this prognostic value has not been tested yet.

Methods: HRs were collected by pulse palpation in 1204 primary hypertensive patients in sinus rhythm without cardiac-slowing drugs. Aortic damages were assessed by aortography, whereas cardiac disease was assessed by medical history, symptoms and electrocardiogram.

Results: In a multivariable Cox model adjusted for major confounders, HR was of prognostic significance for all-cause [hazard ratio 1.12 (1.06–1.19) for 10 bpm increment and 1.39 (1.18–1.64) for HR \geq 82 vs. $<$ 82 bpm] and cardiovascular death [hazard ratio 1.10 (1.02–1.20) for 10 bpm increment and 1.37 (1.09–1.72) for HR \geq 82 vs. $<$ 82 bpm] after 35 years of follow-up. This association was particularly manifested at 15 years of follow-up. At that time, with the same multivariable survival model, the association between HR and cardiovascular death was stronger in patients with aortic atheroma [2.76 (1.47–5.18) for an HR \geq 82 vs. $<$ 82 bpm] than in patients without [hazard ratio 1.36 (0.76–2.43) for an HR \geq 82 vs. $<$ 82 bpm, *P* for interaction = 0.054]. Similarly, the association between HR and cardiovascular death was stronger in patients with an overt cardiac disease than those without (*P* for interaction = 0.044).

Conclusion: In hypertensive patients, the prognostic significance of HR for cardiovascular outcome is modulated by the presence of aortic atherosclerosis or cardiac disease. This should prompt us to a thorough examination of cardiovascular damages in hypertensive patients when HR is elevated.

Keywords: arterial stiffness, cardiovascular death, heart rate, hypertension, target organ damage

Abbreviations: BP, blood pressure; BPM, beats per minute; CI, confidence interval; CT, computed tomography; HR, heart rate; LVH, left ventricular hypertrophy; PP, pulse pressure

INTRODUCTION

The heart rate (HR) is increasingly recognized as a risk factor for cardiovascular death and a therapeutic target in overt cardiac diseases, particularly in heart

failure [1–3]. In hypertension, the importance given to HR in patient management is poorly established and remains a matter of debate. Whereas some epidemiological studies advocated the prognostic value of HR in hypertensive patients [4–7], intervention trials that compared bradycardic agents (mainly beta-blockers) with nonbradycardic ones failed to demonstrate the superiority of the former in preventing major cardiovascular events [8–12]. In patients with hypertension, Bangalore *et al.* [13] even showed that the lower the HR obtained with beta-blockers, the worse the prognosis, that is, the higher the risks of cardiovascular events and death.

In hypertension, HR increase may be triggered by various mechanisms such as cardiac impairment, vascular stiffening due to arterioventricular coupling, hypersympathetic or simply emotional state. The prognostic value of HR and the benefit of targeting HR likely vary according to the triggering mechanism and probably also according to the presence of cardiovascular damages. This is known for overt cardiac disease [14,15] but has never been addressed for vascular damages.

Thus, the aim of the present study was to investigate the potential effect modification of vascular damages on the prognostic value of HR in hypertension.

MATERIALS AND METHODS

Patients

From January 1969 to December 1976, 1963 patients visited the Cardiology Department at Louis Pradel Hospital (Lyon, France) for a work-up of their hypertension. Figure 1 illustrates the generation of the study cohort. Patients lost to follow-up or having had cardiac glycosides or beta-blockers during the week before recruitment were

Journal of Hypertension 2013, 31:484–491

^aDepartment of Cardiology, European Society of Hypertension Excellence Center, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, ^bUniversité Lyon-1, Villeurbanne, ^cGénomique Fonctionnelle de l'Hypertension Artérielle and ^dDepartment of Cardiology, Hôpital Nord Ouest, Villefranche-sur-Saône, France

Correspondence to Pierre Lantelme, Department of Cardiology, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, F-69004, Lyon, France. Tel: +33 472 071 667; fax: +33 472 071 674; e-mail: pierrelantelme@hotmail.com

*Deceased.

Received 12 June 2012 Revised 16 September 2012 Accepted 5 November 2012
J Hypertens 31:484–491 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/HJH.0b013e32835c44bb

excluded from the study. Those with arrhythmia (atrial fibrillation or frequent extrasystoles) or secondary hypertension were also excluded. Finally, 1204 patients with an available HR measurement by pulse palpation were kept for analysis. The study was approved by the local review board. In accordance with the current French legislation, an observational study that does not change routine management of patients does not need to be submitted to the opinion of a research ethics board. Informed consent was obtained from every patient.

Protocol

A questionnaire was filled out for every patient. It included morphometric characteristics, risk factors for cardiovascular events, history of cardiovascular disease, current medication and symptoms. All patients underwent a medical examination. SBP, DBP and pulse pressure (PP) were the averages of six measurements with a manual sphygmomanometer in the supine position. The HR used for analysis was measured at admission by radial pulse palpation (during 30 s or 1 min) in the supine position. An ECG HR was also calculated from a 12-lead ECG performed in the supine position. Left ventricular hypertrophy (LVH) was defined by a Sokolow index superior to 3.5 mV. An overnight fasting blood sample was drawn for measurements of serum electrolytes, creatinine, glucose and total cholesterol.

An ophthalmoscopic fundus examination of the right eye was also performed.

Aortography by puncture of the femoral artery (Seldinger technique) was performed in a subset of 670 patients. Indeed, before 1976, Doppler imaging, computed tomography (CT) and MRI were not available to diagnose renal artery stenosis, and aortography was the gold standard. It was performed unless the patient refused, this aortography was already done in another centre or the procedure was not justified within the clinical context. The descending thoracic and abdominal aorta was explored.

Smoking status was based on current tobacco consumption or stopped less than 5 years ago. Diabetes was retrospectively defined by either a fasting glucose at least 1.26 g/l (≥ 7.9 mmol/L) on two separate occasions or a current antidiabetic medication. Renal function was estimated using the Modification in Diet in Renal Disease formula.

Potential effect modifiers

Aortic condition was represented by signs of aortic atherosclerotic lesions on aortography, that is the presence of vascular abnormalities such as calcifications, atherosclerotic plaque, stenosis or aneurysms. These abnormalities were described according to a five-modality score: 0 when absent, 1 for mild atherosclerosis, 2 for overt atherosclerosis, 3 in presence of stenosis and 4 in presence of aneurysm. For the sake of statistical power in the present analysis, this score was simplified in a two-modality variable: aortic condition absent (aortography: grade 0) and aortic condition present (aortography: grades 1–4).

Microvascular condition was represented by the presence of hypertensive retinopathy on eye fundus examination. From Scheie's classification, we selected one sign of

diffuse vasospasm, assessed by the sum of arteriolar calibres [16,17]. The patients were classified into quartiles of arteriolar calibre (severest narrowing in the fourth quartile). This variable was dichotomized as follows: microvascular condition absent (retinopathy, quartiles 1–3) and microvascular condition present (retinopathy, fourth quartile).

Heart condition included history of heart failure (clinical or chest radiographic findings such as dyspnoea, oedema, cardiomegaly or pulmonary congestion) or coronary artery disease (clinical findings such as angina pectoris or myocardial infarction, or else electrocardiogram with Q wave).

Assessment of outcomes

Deaths were obtained from the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Only 24 patients were lost to follow-up. The endpoints used in this study were all-cause deaths (cardiovascular and noncardiovascular deaths, including sudden death) and cardiovascular deaths (from cerebrovascular disease, myocardial infarction or heart failure) as classified by the French national CépiDC (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès) [18].

Statistical analyses

Variables were summarized as means \pm standard deviations, except those with a skewed distribution, expressed as median (boundaries of interquartile ranges) and categorical variables expressed as percentages. Analysis of variance (ANOVA) or nonparametric ANOVA was used to compare continuous variables. χ^2 testing was used for comparisons of dichotomous variables. The correlation and the agreement between ECG-determined and palpation-determined HRs were assessed using Pearson correlation coefficient and Bland–Altman plot, respectively; palpation-determined HRs were then retained for survival analyses.

The prognostic value of HR was first examined in the whole cohort as a continuous variable and according to tertiles [40–71 beats per minute (bpm), 72–81 bpm and 82–124 bpm). All-cause and cardiovascular deaths were estimated by Kaplan–Meier survival curves (log-rank statistic) and by multivariable Cox regression models (χ^2 statistic adjusted for age, sex, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, heart condition, BMI and estimated glomerular filtration rate). The proportional hazards hypothesis was tested by introducing a HR-by-time interaction into the Cox regression model. This interaction was not statistically significant concerning all-cause or cardiovascular death. Because of the long follow-up duration, the change of the prognostic value of the HR over time was assessed by computing yearly adjusted hazard ratios. To maximize the chance of finding an impact of each potential effect modifier on the prognostic value of HR, the longest follow-up duration with a significant association between HR and cardiovascular outcomes was considered.

Adjusted hazard ratios were again calculated as a function of potential effect modifiers: vascular disease (aortic or microvascular conditions) and cardiac disease (heart condition or electrocardiographic LVH). The same confounders were used in the Cox model with the exception of heart

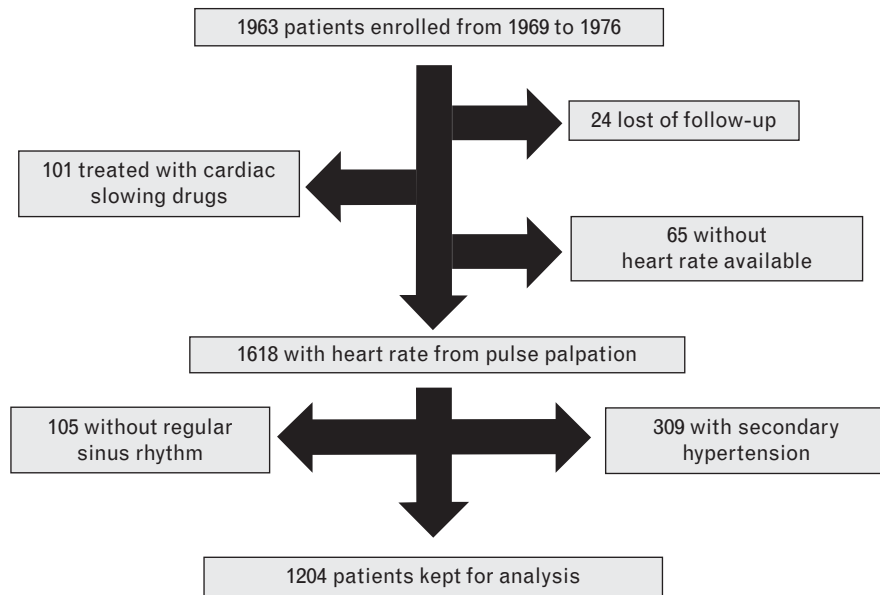


FIGURE 1 A flowchart summarizing the generation of the study cohort.

condition when the analysis was stratified according to this variable. Two sensitivity analyses were further performed, one without any adjustment for heart condition and one with an adjustment for heart condition, LVH and vascular disease. The analyses used SPSS 19.0.1 program (SPSS, Chicago, Illinois, USA). A *P* value of less than 0.05 was considered for statistical significance.

RESULTS

Patient baseline characteristics and outcomes

The cohort was characterized by a markedly elevated blood pressure (BP) with rather comparable characteristics among HR tertiles (Table 1). Still, in the highest tertile, the risk profile appeared somewhat worse. Around 46.3% of patients had one or more antihypertensive treatment: 38.6% thiazide diuretic, 14.1% antialdosterone and 22.8% centrally acting drug. The patients with an aortography available compared well with the whole cohort (Table S1, supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A223>).

When available ($N=823$), the mean ECG-determined HR was close to the mean palpation-determined HR (74.8 ± 14.0 vs. 77.7 ± 12.7 bpm, respectively, $r=0.75$, $P<0.001$). Correlation and agreement between both HR determinations are presented in figures S1 and S2 (supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A223>). Nearly 80% of patients belonging to the highest palpation-determined HR tertile were also classified in the highest ECG-determined HR tertile.

After a median follow-up of 27.0 years (range: 0.02–34.9 years), there were 670 deaths: 356 from a cardiovascular cause, 125 from cancer, 33 violent deaths and 156 from unknown causes.

Prognostic value of heart rate over the entire follow-up period

As shown in Fig. 2, the survival rates in the two lowest HR tertiles were similar and higher than the survival rate

of the patients belonging to the third tertile ($P=0.004$ for all-cause death, $P=0.020$ for cardiovascular death). Hence, in the subsequent analyses, the patients of the two lowest HR tertiles were grouped, which led to two comparison groups: less than 82 vs. at least 82 bpm.

Table 2 displays adjusted hazard ratios for HR included in turn as a continuous and as a dichotomized variable in a multivariable Cox regression model. As a continuous variable, an increment of 10bpm was associated with a 10% increase in the risk for all-cause and cardiovascular mortality. Interestingly, noncardiovascular death was also associated with HR. Having an HR of at least 82bpm was associated with a significantly increased risk of all-cause [hazard ratio 1.39; 95% confidence interval (CI) 1.18–1.64, $P<0.001$] and cardiovascular deaths (hazard ratio 1.37; 95% CI 1.09–1.72, $P=0.006$).

This association was maintained after a further adjustment for the use of centrally acting drugs for all-cause death (hazard ratio 1.39; 95% CI 1.18–1.64) and for cardiovascular death (hazard ratio 1.37; 95% CI 1.10–1.72). Hazard ratios were also comparable in men and women (Table S2, supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A223>). To rule out the potential effect of an undiagnosed underlying disease (neoplastic, for example), a sensitivity analysis repeated after excluding 48 patients who died within the first 2 years of follow-up led to similar results (data not shown).

Figure 3 shows the change over time of the predictive value of HR for all-cause and cardiovascular deaths (<82 vs. ≥ 82 bpm), which decreased progressively after 15 years of follow-up. In particular, dichotomizing the follow-up period according to 15 years confirmed a significant association between HR and cardiovascular or all-cause death before 15 years but not after 15 years of follow-up (Table 2). Thus, 15 years of follow-up was considered as optimal to maximize the association between HR and death – particularly cardiovascular – and retained for subsequent analyses.

TABLE 1. Baseline characteristics of the whole cohort and of heart rate tertiles

Characteristics	All (N = 1204)	First tertile (N = 340)	Second tertile (N = 458)	Third tertile (N = 406)	P
Demographic					
Mean age (years)	45.0 ± 13.4	46.8 ± 13.1	44.6 ± 13.5	43.8 ± 13.3	0.006
Ratio of women/men	38.5/61.5	30.3/69.7	41.0/59.0	42.3/57.7	0.001
Current smoking (%)	48.7	54.1	47.3	44.3	0.033
BMI (kg/m ²)	25.0 (22.6–27.8)	25.4 (23.0–27.7)	25.1 (22.7–27.9)	24.5 (22.1–27.8)	0.257
Cardiac					
Heart rate (bpm)	77.7 ± 12.7	63.2 ± 5.2	76.2 ± 3.3	91.7 ± 8.2	–
SBP (mmHg)	172 (155–195)	172 (157–192)	170 (155–195)	177 (156–202)	0.032
DBP (mmHg)	103.6 ± 19.7	100.9 ± 18.6	103.0 ± 18.0	106.5 ± 22.1	<0.001
PP (mmHg)	70 (60–87)	72 (60–87)	70 (60–85)	72 (60–87)	0.389
Medical history					
Diabetes (%)	13.3	9.8	13.2	19.2	0.001
History of heart failure (%)	6.1	5.2	3.9	9.1	0.005
Coronary disease *(%)	5.6	5.5	5.5	5.9	0.835
Peripheral artery disease (%)	1.8	1.5	2.0	2.0	0.845
Previous stroke (%)	9.1	11.5	7.6	8.9	0.174
Antihypertensive treatment (%)	46.3	49.4	44.7	45.3	0.383
Biochemical					
eGFR (ml/min)	84 (69–100)	82 (67–98)	87 (72–100)	84 (68–102)	0.225
Total cholesterol (g/l)	2.2 (1.9–2.5)	2.2 (2.0–2.5)	2.2 (1.9–2.5)	2.2 (2.0–2.4)	0.258

Data are mean ± SD or median (inter-quartile range) unless otherwise stated. bpm, beats per minute; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PP, pulse pressure. *Excluding heart failure. P values indicate significance levels between tertiles.

Effect modification of the prognostic value of heart rate by vascular and cardiac diseases

Figure 4 shows the association between HR and death according to various vascular and cardiac diseases within the first 15 years of follow-up. An important modulating effect of aortic atherosclerosis on the predictive value of HR for cardiovascular death was found, be HR expressed

as a categorical (Fig. 4) or as a continuous variable [hazard ratio per 10 bpm increment 1.42 (1.09–1.84) in the presence of aortic atherosclerosis vs. 1.05 (0.85–1.29) in its absence, P for interaction 0.046]. Contrarily, no interaction was found between hypertensive retinopathy and the predictive value of HR for cardiovascular death. When PP was used as a surrogate of aortic atherosclerosis,

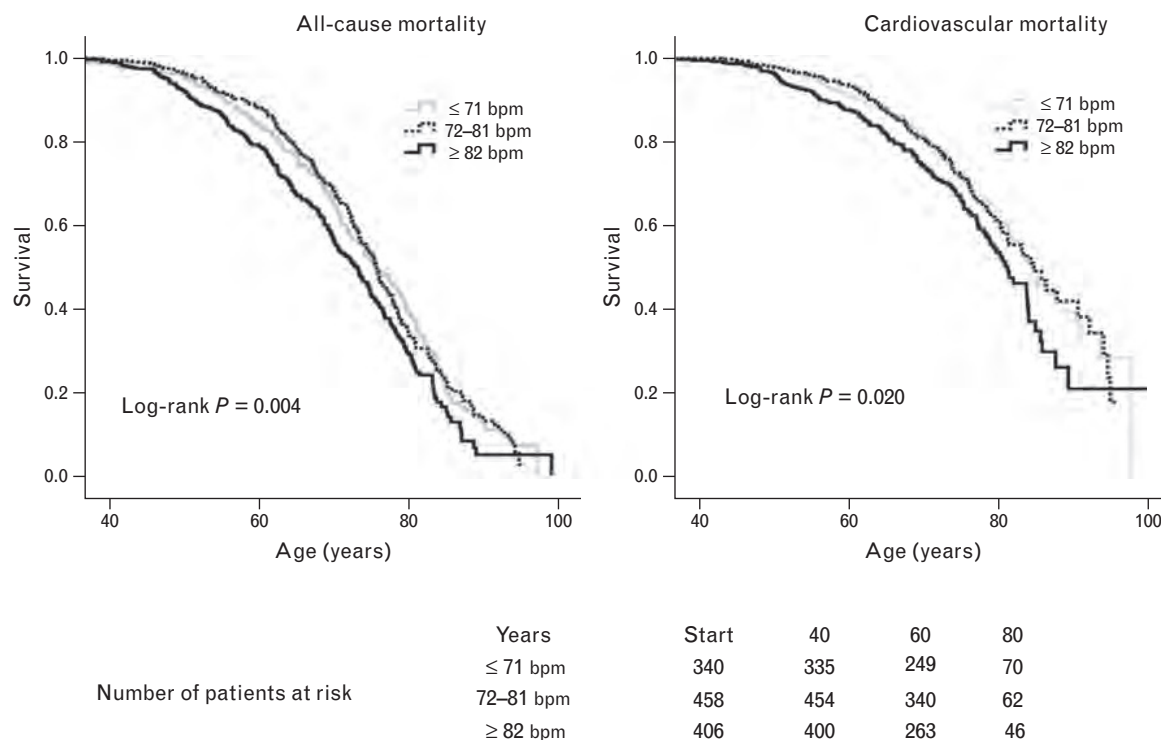


FIGURE 2 Survival curves relative to the tertiles of heart rate in the entire cohort (N = 1204, bpm = beats per minute, to account for age difference, the total survival starting from birth was considered).

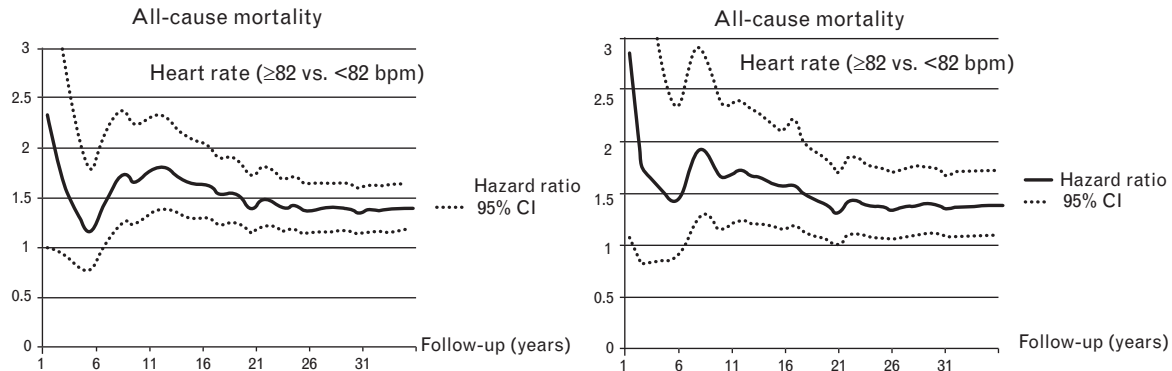


FIGURE 3 Evolution of the predictive value of heart rate in the entire cohort as a function of follow-up duration. Change over time of the multivariate hazard ratio for heart rate (≥ 82 bpm vs. < 82 bpm) estimated by a Cox regression model adjusted for age, sex, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, heart condition (history of heart failure or coronary artery disease), estimated glomerular filtration rate and BMI. 95% CI, 95% confidence interval; bpm, beats per minute.

it had no modulating effect on the prognostic value of HR (data not shown). As expected, the presence of heart condition strongly reinforces the prognostic value of HR for cardiovascular death (Fig. 4). A similar trend was observed when LVH was used instead of heart disease. Moreover, after exclusion of the patients with a history of heart condition, an HR of at least 82 bpm was associated with a higher hazard ratio for cardiovascular death in patients with LVH of 1.83 times (95% CI 1.02–3.33, $P=0.042$, $N=172$) than in those without LVH (hazard ratio 1.23; 95% CI 0.80–1.89, $P=0.340$, $N=863$). No interaction was found between the predictive value of HR for all-cause death and the presence of vascular or cardiac diseases (Fig. 4). We observed the same trend when analyses were repeated in two other Cox regression models: a first one without adjustment for cardiac and vascular diseases (Figure S3, supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A223>) and a second one with a full adjustment for heart condition, LVH and vascular diseases (Figure S4, supplementary data, <http://links.lww.com/HJH/A223>).

DISCUSSION

The present results, obtained in a large cohort of hypertensive patients with a very long follow-up, allowed a clear assessment of the prognostic value of HR in hypertension. We showed a major interplay between the prognostic value of HR for cardiovascular death and the presence of vascular damages, what is an entirely new finding. We suggest that the benefit of lowering HR in this condition should be tested.

A prognostic value of resting HR has been reported in the general population [7,19,20], in patients with coronary artery disease [21–23], and in patients with chronic heart failure [1,2]. In hypertension, only five studies [4–7,24] have tested the relationship between HR and mortality with very different follow-up periods ranging from 2 to 36 years. Overall, four of them [4,6,7,24] confirmed a strong association between high HR and all-cause mortality after adjustment for classical risk factors (hazard ratio 2.0; 95% CI 1.5–2.6 per 40 bpm increment in the Framingham Study [4] and hazard ratio 1.9; 95% CI 1.3–2.7 for the comparison between the top quintile vs. the others in the Syst-Eur Study [6]). In one study [24], this association seems more

pronounced with noncardiovascular death. In agreement with these results, we found an association of HR with noncardiovascular death and with all-cause death. However, the previously reported difference between men and women [7] was not confirmed in our study. Interestingly, our study population was characterized by high BP levels and, mostly, by the exclusion of one hundred patients receiving a bradycardic drug; this avoided a bias that might have affected previous studies which did not invoke exclusions of such patients [4,5,7]. Here, we did not exclude patients treated with centrally acting drugs that reduce the sympathetic activity because their effect on resting HR was found negligible [25]. Moreover, adjusting for the use of a centrally acting drug did not change the hazard ratio of HR for outcomes. Most importantly, the choice of the hard outcome ‘death’ and the large number of events strengthened the validity of our conclusions. The boundary of our third HR tertile (≥ 82 bpm) that was associated with an increased risk of death is similar to a previously reported one, around 80 bpm [6,7]. Taken as a whole, this first part of the study confirmed the trends observed in the few available studies in hypertension and is in favour of a long-term predictive value of HR for cardiovascular and noncardiovascular death in this setting.

Although the prognostic value of HR for noncardiovascular death probably reflects a hereditary influence, the overall health condition, or the amount of physical exercise, the prognostic value of HR for cardiovascular mortality likely correlates with cardiovascular lesions. In this respect, the present study sought for a modulation of the predictive effect of HR according to particular conditions. Because the prognostic value of HR tended to decline over time, we selected a 15-year follow-up period to optimize our subgroup analysis and search for the pathological conditions associated with this predictive effect. In accordance with the literature [14,15], we confirmed the well known interaction between HR and increased risk of cardiovascular death when hypertension coexisted with heart failure or coronary disease. We also demonstrated a similar trend with the presence of LVH. Most importantly, we showed for the first time that the presence of a vascular disease amplified the prognostic value of HR. This was shown for aortic atherosclerosis using a score on the basis of aortography. This approach, close to

TABLE 2. Adjusted hazard ratios (95% confidence interval) for heart rate in predicting all-cause and cardiovascular mortality during three study periods

Outcome	HR as a continuous variable		HR as a categorical variable	
	per 10 bpm HR increment	P	HR \geq 82 vs. $<$ 82 bpm	P
35 years of follow-up				
All patients (N=1204)				
All-cause death	1.12 (1.06–1.19)	<0.001	1.39 (1.18–1.64)	<0.001
Cardiovascular death	1.10 (1.02–1.20)	0.020	1.37 (1.09–1.72)	0.006
Noncardiovascular death	1.13 (1.03–1.24)	0.008	1.40 (1.09–1.78)	0.008
From 0 to 15 years of follow-up				
All patients (N=1204)				
All-cause death	1.18 (1.09–1.28)	<0.001	1.64 (1.30–2.07)	<0.001
Cardiovascular death	1.11 (1.00–1.20)	0.055	1.56 (1.15–2.10)	0.004
Noncardiovascular death	1.30 (1.13–1.48)	<0.001	1.77 (1.23–2.55)	0.002
From 15 to 30 years of follow-up				
All patients (N=876)				
All-cause death	1.06 (0.97–1.16)	0.222	1.17 (0.92–1.49)	0.206
Cardiovascular death	1.09 (0.96–1.24)	0.198	1.17 (0.82–1.67)	0.377
Noncardiovascular death	1.01 (0.88–1.15)	0.927	1.09 (0.76–1.55)	0.647

Multivariable hazard ratio of HR defined either as a continuous or a categorical variable for all-cause and cardiovascular death using a Cox regression model adjusted for age, sex, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, heart disease (history of heart failure or coronary artery disease), estimated glomerular filtration rate and BMI. bpm, beats per minute; HR, heart rate.

the evaluation of aortic calcification by CT scan, gave a direct marker of vascular damage that is tightly linked with arterial stiffness [26]. Currently, only one study [7] has tested this hypothesis in normotensive and hypertensive individuals, but it used PP. Here, we were not able to find an interaction between PP and the predictive value of HR. Of note, the main determinant of PP is stroke volume, which in turn is related to left ventricular systolic function [27]. It has been shown that left ventricular dysfunction may interact with the prognostic value of PP [28]. Similarly, it may change the interaction between PP and the predictive value of HR. Unfortunately, left ventricular function was not available in our study. Nevertheless, we believe that a direct scoring of aortic lesions provides a more reliable marker of vascular damages than PP.

As atherosclerosis is a diffuse disease, an increased prevalence of coronary disease among patients with aortic atherosclerosis is very likely and could represent the most important cause of death [29]. The stronger prognostic value of HR when associated with aortic atherosclerosis may have two explanations. Nabel *et al.* [30] have demonstrated in humans that an increased HR induced by atrial pacing increased the diameter and the blood flow in angiographically normal coronary arteries, whereas it induced a paradoxical narrowing in patients with advanced obstructive atherosclerosis. Moreover, the haemodynamic forces associated with a high resting HR (>80 bpm) may also play a crucial role in the pathogenesis of coronary plaque disruption in humans [31]. A second explanation could be that HR may exert a direct constant effect on the progression of arterial stiffness via the increase of mechanical stretch [32]. Indeed, arterial stiffness is a well known subclinical target organ damage, which predicts cardiovascular events [33].

The interest of decreasing HR varies according to the clinical context [34]. Overall, in hypertension, intervention trials that compared beta-blockers with nonslowing antihypertensive drugs failed to demonstrate the superiority of

the former [8–12]. Moreover, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) demonstrated that the group given beta-blockers as first-line treatment had a worse cardiovascular outcome [9] even for those patients with a high baseline HR [35]. Thus, in hypertensive patients without heart disease, lowering HR does not seem to confer additional advantages. The recent National Institute of Clinical Excellence guidelines have gone a step further by removing beta-blockers as first-line treatment with the result that, in principle, HR can no longer be lowered in most hypertensive patients. This, of course, does not apply to hypertension when an overt heart disease is present, be it heart failure or coronary disease [14,23]. We suggest that a diseased aorta, either through an increased stiffness or through the presence of atherosclerosis, is also a condition that makes a high HR particularly harmful. Whether HR lowering is beneficial in this context is currently not settled.

Study limitations

One limitation of the present study is that HR was obtained from a single measurement by radial pulse palpation. This is in keeping with routine measurement in clinical practice but did not allow for daily fluctuations of HR. However, the analysis used tertiles of resting HR and showed an increased risk only in patients with an HR greater than 82 bpm. We believe that daily fluctuations of HR would not have greatly changed patient distribution among HR tertiles. Indeed, a later determination of HR by ECG led to the same tertile classification of 80% of the patients. Finally, it is important to point out that, in the present study, there were no data on nonlethal cardiovascular events (leading to establish beta-blockers), change of antihypertensive treatment and change in resting HR during follow-up. Nevertheless, the major strengths of this study include the size of the cohort, the detailed baseline characteristics, the duration of the follow-up, the number of events and the robustness of the events assessed.

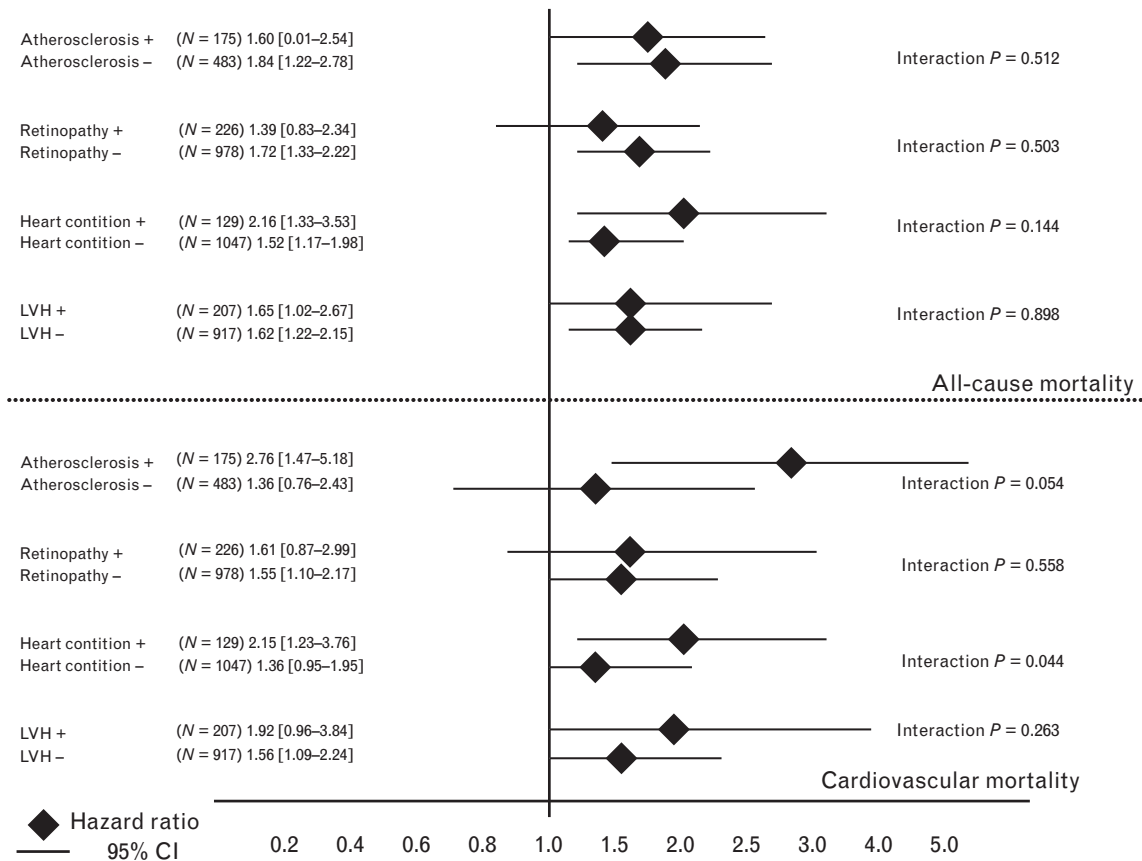


FIGURE 4 Predictive value of heart rate categorical variable (≥ 82 vs. < 82 bpm) according to potential effect modifiers (15 years of follow-up). Cox regression model with heart rate as a categorical variable (≥ 82 vs. < 82 bpm) adjusted for major risk factors including age, sex, SBP, diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate and BMI. Four effect modifiers are considered: aortic condition [atherosclerosis present (+) vs. absent (-)], microvascular condition [retinopathy present (+) vs. absent (-)], heart condition [present (+) vs. absent (-)] and left ventricular hypertrophy [LVH present (+) vs. absent (-)]. For LVH, aortic condition and microvascular condition, a further adjustment was performed on heart condition (history of heart failure or coronary artery disease). CI, confidence interval; LVH, left ventricular hypertrophy.

Perspectives

In conclusion, HR demonstrated a prognostic significance in hypertension both for cardiovascular and noncardiovascular mortality. For cardiovascular death, a major interplay with vascular and cardiac disease was demonstrated making that, in the absence of such damages, the prognostic value for HR seemed insignificant. Such a variable prognostic significance of HR in hypertensive patients supports the idea that decreasing HR is probably useless in every hypertensive patient. Nevertheless, HR should still be considered in hypertensive patients and, when elevated, should lead to thorough screening for cardiovascular diseases (e.g. ECG, echocardiography, treadmill test, brain natriuretic peptides, pulse wave velocity). In the presence of alterations, especially involving the heart, slowing HR with a beta-blocker might be recommended. In the other cases, no change in patient management should be considered, except reinforcing the recommendation of taking physical exercise.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Nicolas Danchin and Nicolas Girerd for their critical review, and Jean Iwaz and Robert Grant for a thorough editing of the article.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no competing interests associated with this article.

No funding sources were obtained external to the authors' affiliation institutions.

REFERENCES

- Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet S, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al., on behalf of the CIBIS II Investigators. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103:1428–1433.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:65–75.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (shift): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376:886–894.
- Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125:1148–1154.
- Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256–1261.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al., Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in

- elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162:2313–2321.
7. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33:44–52.
 8. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, *et al*. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5:561–572.
 9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, *et al*, ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
 10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, *et al*. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611–616.
 11. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al*. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:46–52.
 12. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical research council working party. *BMJ* 1985; 291:97–104.
 13. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1482–1489.
 14. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967–974.
 15. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, Tamis-Holland J, Palazzo A, Roe MT, *et al*, CRUSADE investigators. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:552–560.
 16. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol* 1953; 49:117–138.
 17. Kagan A, Aurell E, Tibblin G. Signs in the fundus oculi and arterial hypertension: unconventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1967; 36:231–241.
 18. Pavillon G, Laurent F. Certification and classification of death's causes. *BEH* 2003; 30–31:134–138.
 19. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1489–1494.
 20. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Schoenberger JA. Heart rate as a prognostic factor for coronary artery disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological Studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112:736–749.
 21. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372:817–821.
 22. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1197–1205.
 23. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29:1327–1334.
 24. Hansen TW, Thijs L, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, *et al*, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008; 52:229–235.
 25. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensives: a renaissance of interest. Mechanisms and haemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl 1):S3–S8.
 26. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnerly M, Hickson SS, on behalf of the Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53:524–531.
 27. Pannier B, Brunel P, el Aroussy W, Lacolley P, Safar ME. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7:127–132.
 28. Gerds E, Franklin S, Rieck A, Papademetriou V, Wachtell K, Nieminen M, *et al*. Pulse pressure, left ventricular function and cardiovascular events during antihypertensive treatment (the LIFE study). *Blood Press* 2009; 18:180–186.
 29. Golomb RA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006; 114:688–699.
 30. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. *Circulation* 1990; 81:850–859.
 31. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104:1477–1482.
 32. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, *et al*. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105:1202–1207.
 33. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
 34. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, *et al*. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:685–692.
 35. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Campbell NRC, on behalf of the ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1154–1161.

Reviewer's Summary Evaluation

Reviewer 1

This is a major epidemiological, prospective study that emphasizes the important pathogenetic interrelationships between HR and cardiovascular mortality in hypertensive patients.

Apart from its long duration and excellent statistical analysis, the study gives us a more realistic perspective,

especially during the first 15 years of follow-up, on the influence of HR on total and cardiovascular mortality in hypertensive patients. In addition to limitations noted by the authors, in my opinion, the sensitivity of 'microvascular damage' evaluation (limited by techniques available between 1969 and 1976) only relying upon fundoscopy parameters remains rather poor.

Table S1. Baseline characteristics of the subpopulation explored by aortography compared to the whole cohort

Characteristics	Aortography	Whole cohort
<i>Number of subjects</i>	658	1204
<i>Demographic characteristics</i>		
Mean age (Years)	43.1 ± 10.4	45.0 ± 13.4
Ratio of women to men (%)	37.2 / 62.8	38.5 / 61.5
Current smoking (Yes, %)	53.5	48.7
BMI (kg/m ²)	25.3 (22.8-28.3)	25.0 (22.6-27.8)
<i>Cardiac parameters</i>		
Heart rate (bpm)	79.1 ± 12.4	77.7 ± 12.7
SBP (mm Hg)	180 (162-202)	172 (155-195)
DBP (mm Hg)	109.1 ± 19.1	103.6 ± 19.7
PP (mm Hg)	70 (60-88)	70 (60-87)
<i>Medical history</i>		
Diabetes (%)	15.2	13.3
History of heart failure (%)	7.9	6.1
Coronary disease no HF (%)	6.4	5.6
Peripheral artery disease (%)	2.1	1.8
Previous stroke (%)	10.4	9.1
Antihypertensive treatment (%)	48.5	46.3
<i>Biochemical variables</i>		
eGFR (mL/min)	84 (69-100)	84 (69-100)
Total cholesterol (g/L)	2.2 (1.9-2.5)	2.2 (1.9-2.5)
<i>Aortography parameters</i>		
No atherosclerosis (N)	483	-
Mild atherosclerosis (N)	110	-
Overt atherosclerosis (N)	40	-
Stenosis (N)	14	-
Aneurysms (N)	11	-

Data are mean ± SD or median (inter-quartile range) unless otherwise stated.

BMI=body-mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; PP=pulse pressure; HF=heart failure; eGFR=estimated glomerular filtration rate, bpm=beats per minute, N=numbers.

Table S2. Adjusted hazard ratios [95% confidence interval] for heart rate in predicting all-cause and cardiovascular mortality according to gender

Outcome	HR as continuous variable		HR as categorical variable	
	per 10 bpm HR increment	P value	HR \geq 82 vs. HR<82 bpm	P value
35 years of follow-up				
<i>Men (N=741)</i>				
All-cause death	1.12 [1.03-1.20]	0.004	1.43 [1.16-1.76]	<0.001
Cardiovascular death	1.10 [0.99-1.22]	0.075	1.53 [1.14-2.04]	0.004
Non-cardiovascular death	1.12 [1.01-1.25]	0.038	1.30 [0.96-1.78]	0.092
<i>Women (N=463)</i>				
All-cause death	1.19 [1.06-1.32]	0.002	1.40 [1.06-1.85]	0.017
Cardiovascular death	1.15 [1.00-1.33]	0.059	1.23 [0.84-1.78]	0.284
Non-cardiovascular death	1.25 [1.05-1.48]	0.012	1.66 [1.09-2.53]	0.018
From 0 to 15 years of follow-up				
<i>Men (N=741)</i>				
All-cause death	1.19 [1.08-1.32]	0.001	1.65 [1.24-2.20]	0.001
Cardiovascular death	1.08 [0.95-1.24]	0.238	1.50 [1.03-2.19]	0.035
Non-cardiovascular death	1.38 [1.17-1.62]	<0.001	1.90 [1.22-2.95]	0.004
<i>Women (N=463)</i>				
All-cause death	1.25 [1.07-1.46]	0.005	1.83 [1.22-2.76]	0.004
Cardiovascular death	1.22 [1.01-1.48]	0.043	1.81 [1.08-3.02]	0.023
Non-cardiovascular death	1.32 [1.02-1.72]	0.036	1.90 [0.95-3.82]	0.071

HR: heart rate; multivariate hazard ratio of HR defined either as a continuous or a categorical variable for all-cause and cardiovascular death using a Cox regression model adjusted for age, systolic blood pressure, diabetes, total cholesterol, smoking status, heart condition (history of heart failure or coronary artery disease), estimated glomerular filtration rate and body mass index.

Figure S1. Correlation between ECG and palpation-determined heart rate (N=823)

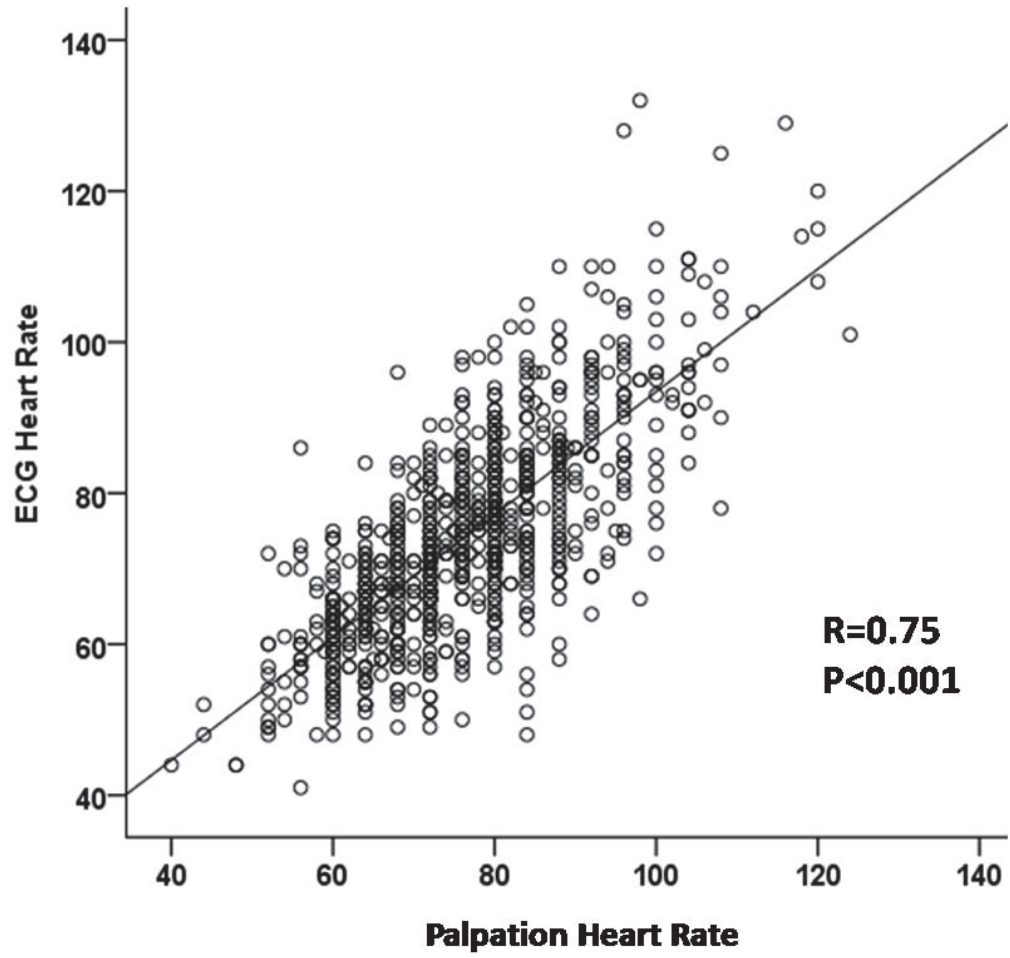
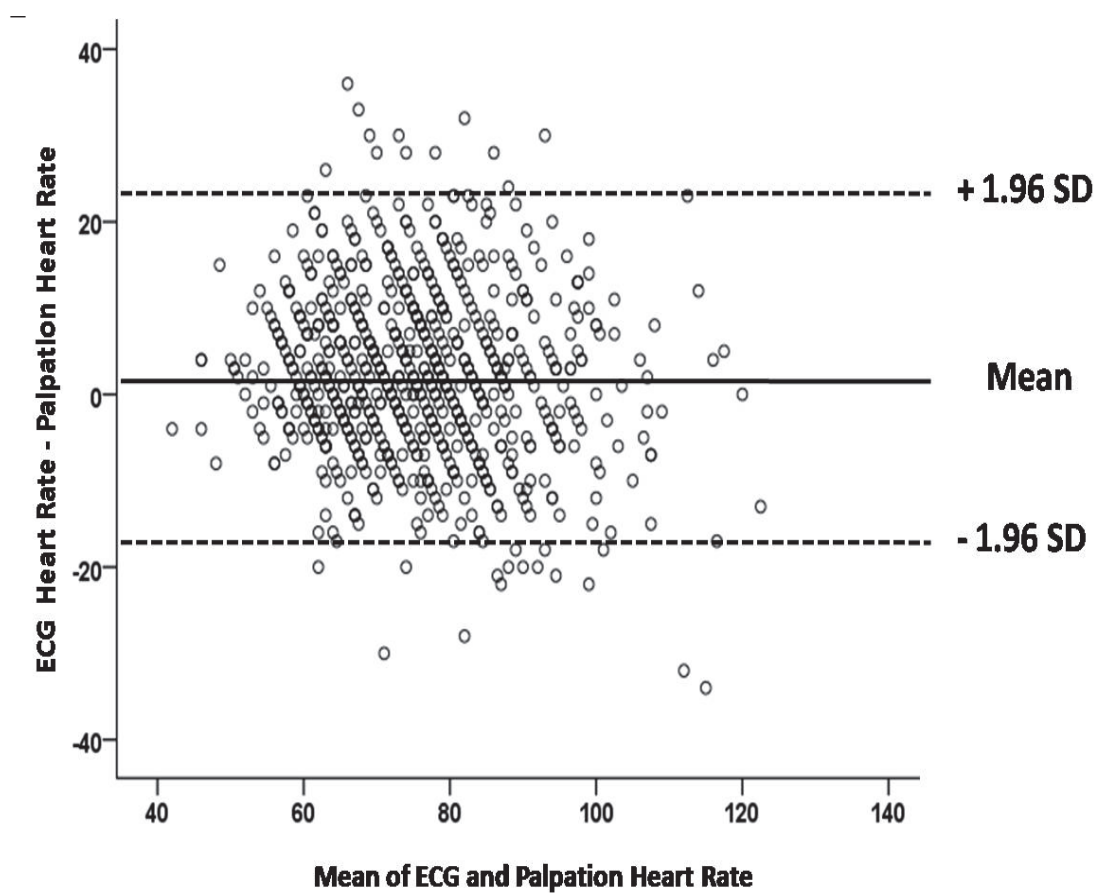
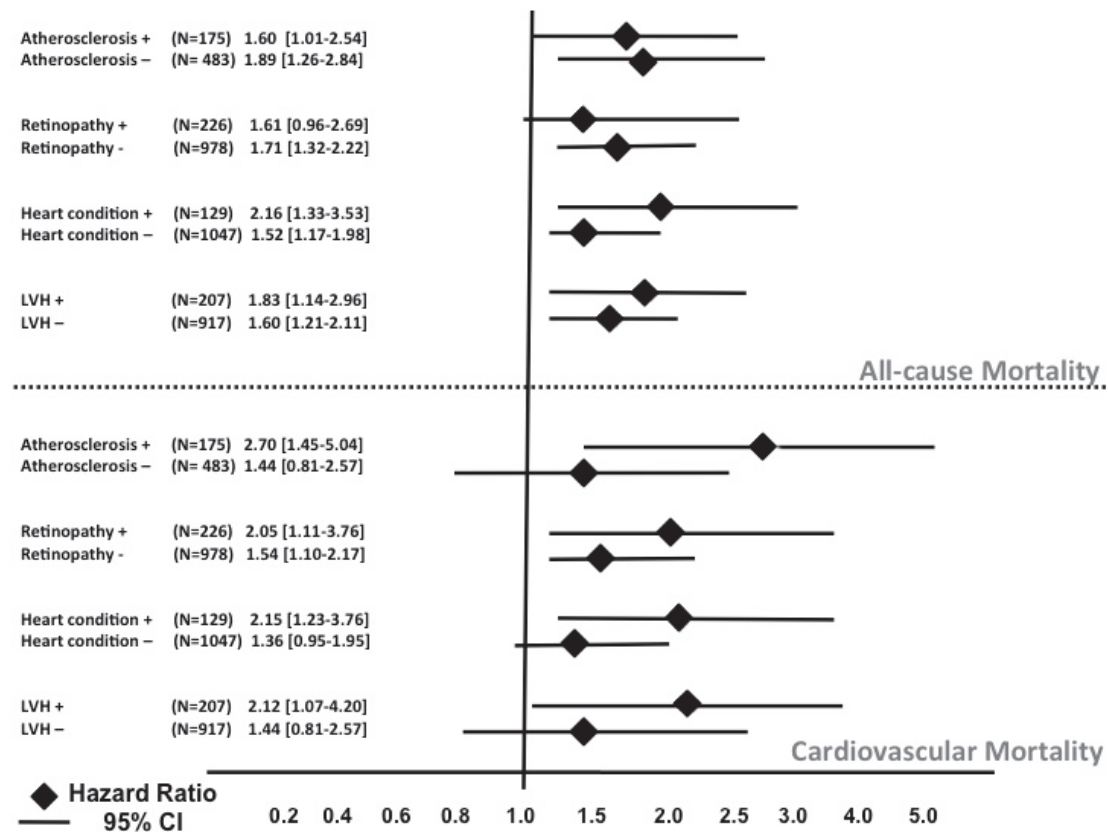


Figure S2. Bland-Altman plot, agreement between ECG and palpation-determined heart rate (N=823)



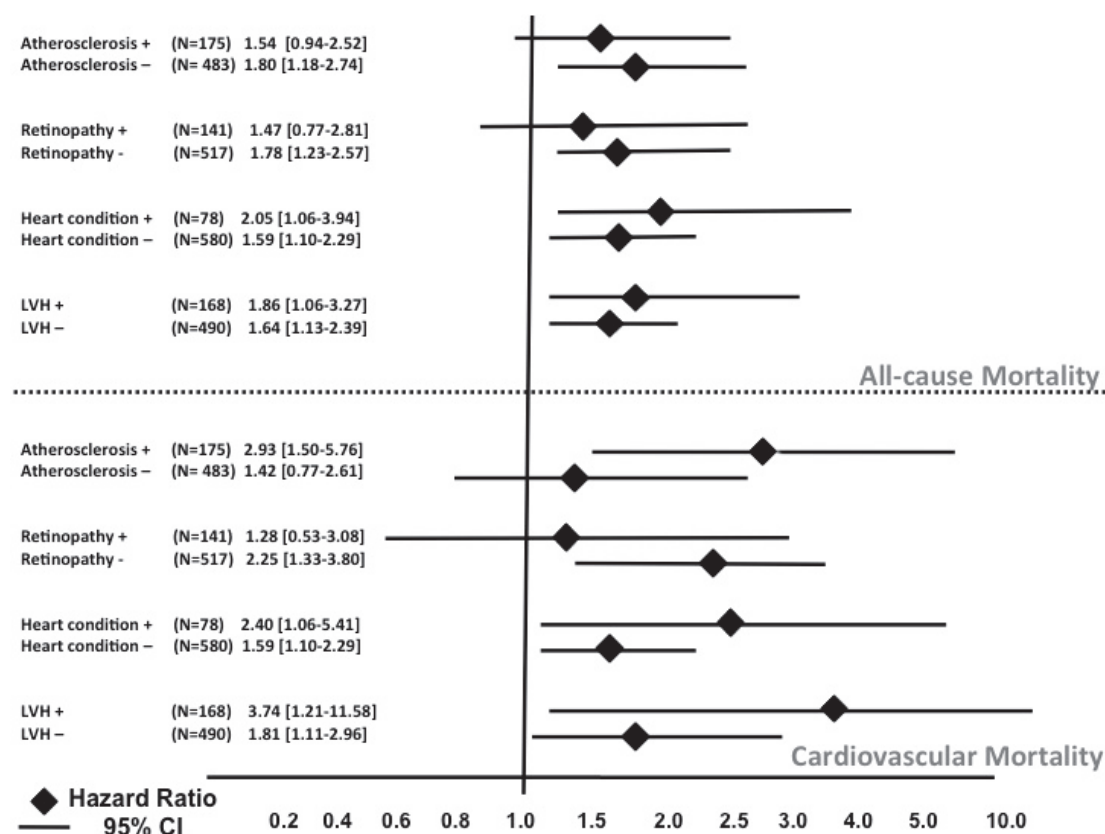
SD=standard deviation.

Figure S3. Predictive value of heart rate categorical variable (≥ 82 vs. < 82 bpm) according to potential effect modifiers (15 years of follow-up) without any adjustment for heart condition, LVH, aortic atherosclerosis and hypertensive retinopathy.



Cox regression model with heart rate as a categorical variable (≥ 82 vs. < 82 bpm) adjusted for major risk factors including age, sex, systolic blood pressure, diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, and body mass index. Four effect modifiers are considered: aortic condition (Atherosclerosis present (+) vs. absent (-)), microvascular condition (retinopathy present (+) vs. absent (-)), heart condition (present (+) vs. absent (-)), left ventricular hypertrophy (LVH + vs. no-). CI: Confidence Interval.

Figure S4. Predictive value of heart rate categorical variable (≥ 82 vs. < 82 bpm) according to potential effect modifiers (15 years of follow-up) with adjustment for heart condition, aortic atherosclerosis, hypertensive retinopathy and LVH.



Cox regression model with heart rate as a categorical variable (≥ 82 vs. < 82 bpm) adjusted for major risk factors including age, sex, systolic blood pressure, diabetes, total cholesterol, smoking status, estimated glomerular filtration rate, body mass index, heart condition*, hypertensive retinopathy*, aortic atherosclerosis* and left ventricular hypertrophy*. Four effect modifiers are considered: aortic condition (Atherosclerosis present (+) vs. absent (-)), microvascular condition (retinopathy present (+) vs. absent (-)), heart condition (present (+) vs. absent (-)), left ventricular hypertrophy (LVH + vs. no-).
 CI: Confidence Interval.

*if not considered as effect modifiers

FIGURE 1 Echocardiographic Determinants of Fitness Response to Exercise Training

A				B		
Subject Characteristics	Exercise Training Responders (n = 101)	Exercise Training Non-responders (n = 46)	p Value	Echocardiographic Characteristics [#]	Odds Ratio	95% CI
Change in Peak absolute VO ₂ l/min, range	0.14 (0.11)	-0.07 (0.07)	<0.01	Inter-ventricular Septal Thickness	2.02	1.26 – 3.26
Age, years	56.5 (6.2)	57.5 (6.8)	0.437	Posterior Wall Thickness	1.92	1.19 – 3.10
Exercise Training Groups				Relative Wall Thickness	1.77	1.15 – 2.72
4 kcal/kg/week (%)	40.6	69.6	0.004	Indexed Left Ventricular Mass [‡]	1.70	1.04 – 2.78
8 kcal/kg/week (%)	31.7	19.6				
12 kcal/kg/week (%)	27.7	10.9				
African Americans (%)	40.6	45.6	0.38			
Body mass index, kg/m ²	31.3 (3.4)	32.5 (3.5)	0.02			
Baseline exercise systolic BP, mm Hg	178 (20)	181 (24)	0.67			
Baseline peak absolute VO ₂ , l/min	1.24 (0.25)	1.34 (0.23)	0.01			
Adherence (%) Median (IQR)	100 (99-100)	99.98 (97.1-100)	0.23			

[#]Each echo parameter was included in a separate logistic regression analysis model adjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, baseline fitness, exercise training dose and adherence to exercise training. [‡]Indexed to allometric height.

(A) Baseline characteristics of study participants stratified by training response. (B) Association between baseline echocardiographic measurements and nonresponse to exercise training. Values are mean (SD) or %, unless otherwise noted. BP = blood pressure; CI = confidence interval; IQR = interquartile range; VO₂ = volume of oxygen consumed.

may be better suited to adapt to exercise with physiological remodeling as compared to those with adverse LV remodeling at baseline.

Our study findings could have important implications. The present study suggests that low fit participants with adverse LV remodeling, who are at a greater risk for nonresponse to exercise, may require alternative exercise training strategies (e.g., higher intensity and/or dose of exercise training) to improve fitness.

Our study represents an important step in this direction with characterization of distinct cardiac phenotypes associated with heterogeneity in response to exercise training. Further studies are needed to characterize the underlying cardiovascular mechanisms and optimal treatment for the nonresponse to moderate-intensity exercise training.

Ambarish Pandey, MD

Colby Ayers, MS

Steven N. Blair, PED

Damon L. Swift, PhD

Conrad P. Earnest, PhD

Dalane W. Kitzman, MD

Amit Khera, MD

Timothy S. Church, MD, MPH, PhD

*Jarett D. Berry, MD, MSc

*University of Texas Southwestern Medical Center

5323 Harry Hines Boulevard

Dallas, Texas 75390-9047

E-mail: jarett.berry@utsouthwestern.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.062>

Please note: The DREW study was supported by grant HL66262 from the National Heart, Lung, and Blood Institute (S. N. Blair, principal investigator). Dr. Blair has received unrestricted research grants from the Coca-Cola Company. Dr. Berry has received funding from the Dedman Family Scholar in Clinical Care endowment at University of Texas Southwestern Medical Center, grant K23 HL092229 from the National Heart, Lung and Blood Institute, grant 13GRNT14560079 from the American Heart Association, and grant 14SFRN20740000 from the American Heart Association; has received speaker fees from Merck & Co.; and has served as a consultant for Nihon. Dr. Kitzman is supported in part by NIH grant R01AG18915. All other authors have confirmed that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

REFERENCES

1. Bouchard C, An P, Rice T, et al. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 1999;87:1003-8.
2. Brinker SK, Pandey A, Ayers CR, et al. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:238-46.
3. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:2081-91.

Aortic Calcifications Present the Next Challenge After TAVR

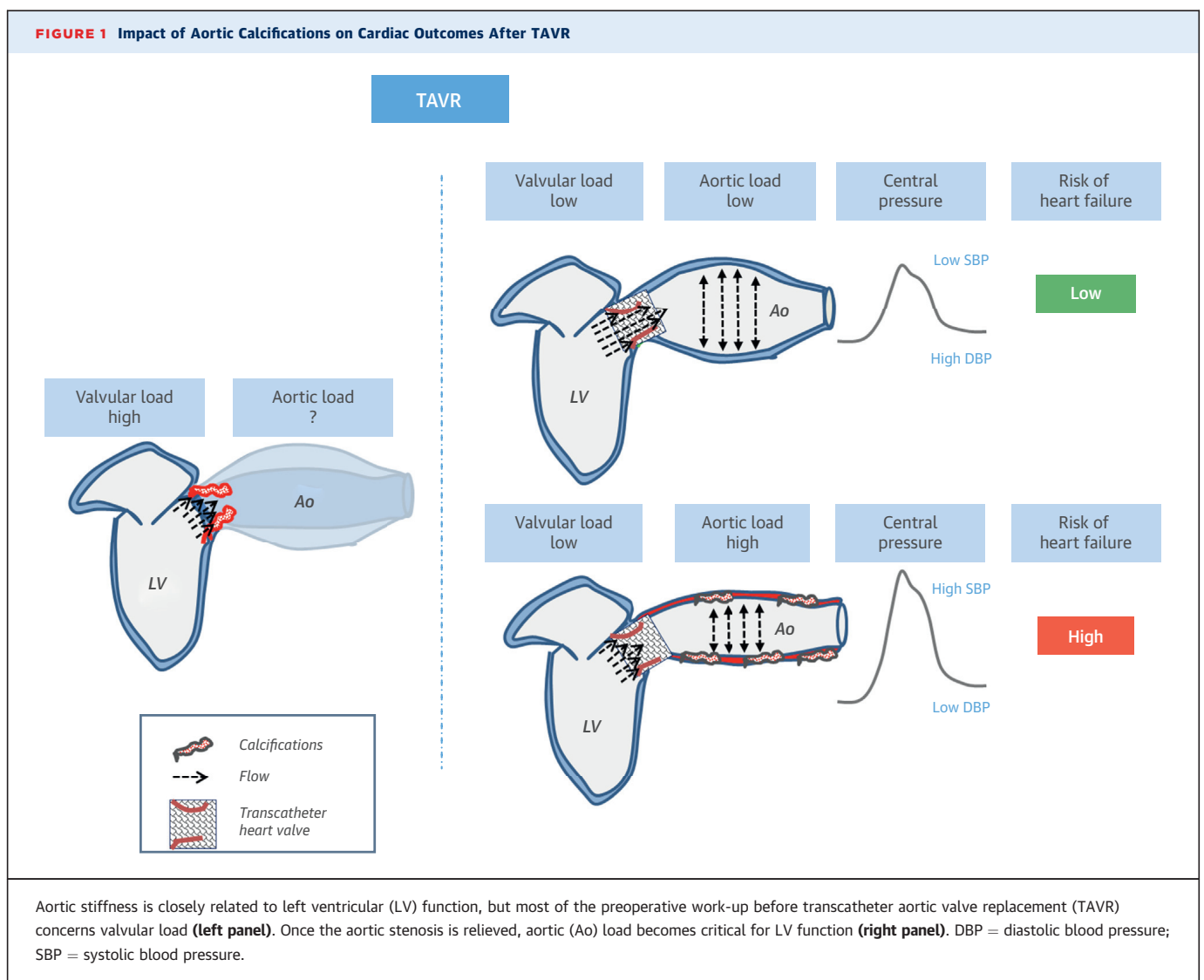


In the presence of aortic stenosis, the left ventricle (LV) faces a double challenge: a valvular load and an arterial load (1). Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has now become a safe and

effective alternative to surgery in patients with a contraindication or at high risk (2). Because patients considered for TAVR are elderly, implying that they often have a markedly remodeled aorta, the arterial component of the LV load is likely to be sizable; yet, the precise impact of aortic remodeling on cardiac outcomes after TAVR has never been tackled. We examined the effect of ascending aortic calcifications (AAC) measured by computed tomography (CT) on a composite endpoint encompassing cardiac mortality (from heart failure [HF], myocardial infarction [MI], or sudden death) and hospitalization for HF following TAVR with Edwards Sapien devices (Edwards Lifesciences, Irvine, California) in 127 consecutive patients. Patients provided written informed consent and the study received ethical committee approval.

Image acquisition was performed on a Brilliance 64-slice CT scanner (Philips, Healthcare, North Andover, Massachusetts). Calcifications of the thoracic aorta were individually delineated from the aortic sinus to the left subclavian artery with a semi-automatic segmentation tool (IntelliSpace Portal, Philips Healthcare) (3). For each patient, the total volume of the delineated AAC was calculated.

AAC was considered in turn as a categorical variable (tertiles) and as a continuous variable for statistical analysis; AAC ranged from 0 to 21,700 mm³. Transapical approach, peripheral artery disease, and previous coronary artery bypass graft surgery were more frequent with increasing AAC levels. No difference was observed for other variables, in particular comorbidities, Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), or ejection



fraction (EF). After a median follow-up of 907 days (range 0 to 1,912 days), we observed 24 cardiac deaths (14 HF, 1 MI, 9 sudden death) and 46 hospitalizations for HF, leading to a total of 54 composite endpoints. Seven patients died during the first week and were considered as periprocedural events.

AAC markedly influenced the occurrence of the outcome in univariable analysis (tertiles 3 and 2 vs. 1 hazard ratio [HR]: 2.61; 95% confidence interval [CI]: 1.31 to 5.20; $p = 0.006$; +1 Log increment of ACC HR: 1.70; 95% CI: 1.15 to 2.50; $p = 0.007$). Potential confounders considered were either univariate predictors of events or significant correlates of AAC. In a first multivariable Cox regression model adjusted for arterial approach, peripheral artery disease, and previous coronary artery bypass grafting (or prevalence of coronary artery disease), AAC remained predictive of the outcome (tertiles 3 and 2 vs. 1 HR: 2.50; 95% CI: 1.23 to 5.09; $p = 0.001$; +1 Log increment of ACC HR: 1.70; 95% CI: 1.10 to 2.61; $p = 0.016$). Similar findings were observed in 2 other multivariable models, 1 adjusted for EuroSCORE and diabetes and the other adjusted for post-procedural grade 2 aortic regurgitation and calcification of the aortic ring. A sensitivity analysis performed after exclusion of periprocedural events led to similar results.

This study shows that the extent of AAC is a strong independent predictor of cardiac outcome after TAVR. This is not likely to be due to a higher occurrence of MI; indeed, outcome was mainly driven by HF while only 1 fatal MI was observed, which arose in the periprocedural period and was not accounted for in the sensitivity analysis. Furthermore, adjustments for “coronary history” did not change the results. We believe that the worse cardiac prognosis associated with a high AAC score mainly reflects the consequences of aortic stiffening on LV function (Figure 1) (4). This is probably critical in TAVR patients, because they often have aged vessels. For the moment, methods to “destiffen” the aorta are limited, and AAC should be considered primarily as a new powerful criterion to refine risk stratification in usually severely ill patients in whom the best option is not easy to determine.

Brahim Harbaoui, MD
 Pierre-Yves Courand, MD
 Paul Charles, MD
 Raphael Dauphin, MD
 Loïc Bousset, MD, PhD
 Olivier Jegaden, MD, PhD
 Olivier Dubreuil, MD
 Guy de Gevigney, MD, PhD
 *Pierre Lantelme, MD, PhD

*Hôpital de la Croix-Rousse
 Cardiology Department
 103 Grande Rue de la Croix-Rousse
 69004 Lyon
 France
 E-mail: pierre.lantelme@chu-lyon.fr
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.061>

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Harbaoui and Courand contributed equally to this work.

REFERENCES

- Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:291-8.
- Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130-8.
- Mory B, Ardon R, Yezzi AJ, Thiran J. Non-Euclidean image-adaptive radial basis functions for 3D interactive segmentation. Proceedings of 2009 IEEE 12th International Conference on Computer Vision. New York, NY: IEEE, 2009:787-94.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-11.

Considerations for Drug Development for Heart Failure



I read with great interest the thoughtful editorial by Greene and Gheorghide (1) proposing rigorous testing in a small homogenous cohort of patients hospitalized with heart failure in early phase trials in order to elucidate the mechanisms of action and benefit for maximal pairing of the new therapy with subsequent phase III trial population. Considering that the last heart failure drug approved by the Food and Drug Administration was the combination of hydralazine and isosorbide dinitrate in 2005, this concept could be equally applied to outpatient heart failure population.

In assessing the merit of this innovative approach, however, 2 issues need to be taken into consideration:

- Even if the new therapy is of proven benefit in the highly selected cohort, it will need to be tested in a wider less selected cohort and having more insight into the mechanism of action may not necessarily help in selecting a wider patient population.
- Differences between trials and community patients have long been recognized (2) and adoption of the