



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Influence du moment de la prise du traitement antihypertenseur sur la  
pression artérielle dans une population de patients hypertendus et  
appareillés pour un syndrome d'apnée du sommeil**

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre à 18h00  
Au Pôle Formation

**Par NGANOU KOUTOUZI Thomas**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Francis JUTHIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François GLOWACKI**

**Monsieur le Docteur Luc DAUCHET**

**Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Pascal DELSART**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses: celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Liste des abréviations

AOMI :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARAI :	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BB :	Bêtabloquant
CHRU :	Centre hospitalier régional universitaire
CKD-EPI :	Chronic kidney disease-epidemiology collaboration
ECG :	Electrocardiogramme
FA :	Fibrillation atriale
HTA :	Hypertension artérielle
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche
IAH :	Index apnée-hypopnée
IC :	Inhibiteur calcique
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
LDL :	Low density lipoprotein
MAPA :	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
PA :	Pression artérielle
PAS :	Pression artérielle systolique
PAD :	Pression artérielle diastolique
PPC :	Pression positive continue
SAOS :	Syndrome d'apnée obstructif du sommeil
VAS :	Voie aérienne supérieure
VG :	Ventricule gauche

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b>	1
<b>INTRODUCTION</b>	2
I- L'hypertension artérielle	4
1. Physiologie et régulation de la pression artérielle	4
2. Chronobiologie	5
3. Les moyens cliniques de prise tensionnelle	6
4. Prise en charge	7
5. Chronothérapie et HTA	8
<b>II- Le syndrome d'apnée du sommeil</b>	9
1. Epidémiologie	10
2. Physiologie et physiopathologie	10
3. Prise en charge	12
4. Chronothérapie de l'HTA dans le syndrome d'apnée du sommeil	14
<b>ETUDE CLINIQUE</b>	
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	15
I- Population étudiée	15
II- Le recueil des données	16
1. Les paramètres cliniques	16
2. Les données concernant le syndrome d'apnée du sommeil	17
3. Les données concernant la PA clinique et la MAPA sur 24 heures	17
4. Le traitement antihypertenseur	18
5. Les données paracliniques	18
6. Analyse statistique	19
<b>RESULTATS</b>	21
I- Caractéristiques de la population globale	21
II- Caractéristique de l'échantillon selon la prise ou non d'un traitement antihypertenseur le soir	27
III- Caractéristiques selon le contrôle ou non de la tension artérielle nocturne	29
IV- Facteurs influençant le diamètre du sinus de l'aorte	32
V- Facteurs influençant le diamètre du sinus de l'aorte indexé à la taille	34
<b>DISCUSSION</b>	36
I- La chronothérapie de l'HTA chez les patients présentant un SAOS	36
II- Les facteurs prédictifs d'un contrôle de la PA nocturne	38
III- Les facteurs prédictifs d'une dilatation de la racine de l'aorte	40
IV- Les limites de l'étude	41
<b>CONCLUSION</b>	42
<b>Références bibliographiques</b>	43

## RESUME

**Contexte** : Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est le premier facteur de résistance de l'hypertension artérielle (HTA). Certaines données évoquent les effets de la chronothérapie (moment de prise du traitement antihypertenseur) sur le contrôle tensionnel. La chronothérapie de l'HTA au sein d'une population d'hypertendus présentant un SAS appareillé a été peu étudiée.

**Méthode** : Etude monocentrique prospective, sur des patients hypertendus et ventilés pour un SAS, ayant bénéficié d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (PA) au CHRU de Lille. Nous avons étudié l'influence de la prise d'au moins un traitement antihypertenseur le soir sur le contrôle tensionnel. Pour cela, nous avons divisé notre échantillon en 2 groupes, selon le critère d'une prise ou non d'un traitement antihypertenseur le soir. Secondairement, nous nous sommes intéressés aux paramètres associés à un bon contrôle de la PA nocturne.

**Résultats** : 142 patients étaient inclus, dont 48 femmes (33,8%). L'âge médian était de 62 ans [54-68]. L'indice de masse corporel médian était de 32.7kg/m<sup>2</sup> [29.5-36.3]. Il y avait 58 diabétiques (40.8%) et 36 HTA réfractaires (25.4%). L'IAH médian au diagnostic du SAS était de 40.2/heure [31-56]. 75 patients (52.8%) prenaient au moins un traitement antihypertenseur au soir. Les 2 groupes n'étaient pas comparables. Ainsi chez les patients prenant au moins un traitement antihypertenseur au soir, nous observons une présence d'au moins un antécédent cardiovasculaire plus fréquente ( $p=0.023$ ), une clairance de la créatinine plus faible ( $p=0.027$ ) et un nombre total de traitements antihypertenseurs pris chaque jour plus élevé ( $p<0.001$ ). Nous ne retrouvons pas de différence du contrôle tensionnel entre les deux groupes. 60 patients (42.3%) présentaient un bon contrôle de la PA nocturne. Le contrôle de la PA nocturne était meilleur chez les femmes ( $p=0.002$ ), les personnes avec un périmètre abdominal moindre ( $p=0.029$ ), ou encore celles prenant un ARA II ( $p=0.031$ ). Un mauvais contrôle tensionnel était associé à la prise d'inhibiteur calcique ( $p=0.024$ ). Nous notons un lien entre le diamètre du sinus de l'aorte et le contrôle de la PA nocturne ( $p=0.007$ ).

**Conclusion** : La prise d'un traitement antihypertenseur le soir ne semble pas influencer sur le contrôle tensionnel dans notre population. Dans le cadre du SAS ventilé, les paramètres influant sur la résistance de l'HTA et de la PA nocturne sont multiples et nécessitent davantage d'investigations.

# INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde. En 2014, elles étaient responsables de 4 millions de morts en Europe, soit un peu moins de la moitié des décès (46%) toutes causes confondues.(1) (2) La prévention des maladies cardiovasculaires est donc une mission majeure du corps médical et paramédical.

Les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, hérédité) augmentent la susceptibilité d'un individu à développer des maladies cardiovasculaires, pour cela, leur prise en charge est essentielle.

L'hypertension artérielle (HTA) est la maladie chronique et le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent au monde. Pour lutter contre celle-ci, il est nécessaire d'agir sur plusieurs niveaux : améliorer l'hygiène de vie, optimiser la prise en charge médicamenteuse et favoriser l'observance du traitement.

Malgré toutes les stratégies thérapeutiques disponibles, le contrôle tensionnel des patients hypertendus traités reste insuffisant. Ainsi, seulement environ 51% des patients pris en charge pour une hypertension, arrivent à des chiffres tensionnels satisfaisants. (3)

Le syndrome d'apnée du sommeil est une maladie fréquente qui, maintenant est reconnu dans les recommandations internationales européennes et américaines, comme un nouveau et modifiable facteur de risque de développement de l'hypertension artérielle. Il est aussi associé à une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des pathologies coronariennes, de l'insuffisance cardiaque, et de la fibrillation atriale.

L'HTA est présente de manière importante chez les patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil et sa prévalence augmente avec le degré de sévérité du syndrome d'apnée du sommeil. (4)

La chronothérapie est l'étude du moment de la prise d'une thérapeutique, dans le but d'en optimiser son action et de minimiser les effets secondaires. Depuis une dizaine d'années, afin d'améliorer ce contrôle tensionnel, les études de chronothérapie dans le domaine de l'hypertension artérielle se multiplient. Nous retrouvons de plus en plus d'arguments en faveur des effets positifs de cette pratique. (5–8)

L'objectif principal de cette étude est de déterminer au sein d'une population de patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil, si la prise d'au moins un traitement antihypertenseur le soir, a une incidence sur le contrôle tensionnel.

Secondairement, nous nous intéresserons aux facteurs prédictifs d'un bon contrôle de la PA nocturne et de la dilatation de la racine de l'aorte dans cette population.

## I- L'hypertension artérielle

Pour rappel, la pression artérielle (PA) ou tension artérielle est la force qu'exerce le sang sur les parois des artères lors de la circulation sanguine. Elle est exprimée le plus souvent en millimètre de mercure (mmHg) et est formée de deux composantes (exemple : 120/70mmHg) :

- la pression artérielle systolique(PAS) (le premier nombre) correspond à la pression lorsque le cœur se contracte pour chasser le sang vers les organes.
- la pression artérielle diastolique(PAD) (le second nombre) correspondant à la pression lorsque le cœur se relâche, pour se remplir du sang venant des organes.

La prévalence de l'HTA est estimée à 31 %. Elle augmente avec l'âge, le poids et est plus élevée chez les hommes (34,1 %) que chez les femmes (27,8 %). (3) C'est une maladie chronique le plus souvent silencieuse ayant pour conséquence la souffrance de ses organes cibles (le cœur, le cerveau, le rein et les petits et gros vaisseaux). Cette souffrance peut être responsable de quelques symptômes comme des céphalées, des vertiges, une asthénie, des épistaxis, mais ceux-ci sont peu spécifiques.

### 1. Physiologie et régulation de la pression artérielle

La PA connaît des variations cycliques (saisonniers, circadienne...) et non cycliques (dues au stress physique ou psychosomatique, aux facteurs exogènes et endogènes). Elle est déterminée par le débit cardiaque dépendant du volume sanguin (la volémie), et les résistances artérielles.

La régulation de la PA est essentiellement effectuée par le système nerveux autonome, le système natriurique et système rénine-angiotensine-aldostérone.

Cette régulation est définie sur trois plans : le court terme, le moyen terme et le long terme.

La régulation à court terme correspond aux variations tensionnelles lors de circonstances émotionnelles comme la colère, l'effet blouse blanche, ou encore lors d'un effort, ou d'une douleur. Celle-ci est gérée par le système nerveux autonome composé de deux branches : le système nerveux sympathique et le système parasympathique. Ainsi grâce à des barorécepteurs carotidiens et aortiques, les

variations tensionnelles sont captées, et via le système nerveux autonome la tension est adaptée.

Le moyen terme correspond aux variations de la PA de l'ordre de quelques heures de la journée, et le long terme aux variations de l'ordre de quelques mois (exemple : saisonnière). En effet, la PA augmente lorsque les températures sont plus basses. Ces deux plans sont gérés par les systèmes natriurique et rénine-angiotensine-aldostérone.

Le système natriurique agit au niveau du contrôle de l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes. L'augmentation de la PA induira une activation du système à l'origine d'une augmentation de l'excrétion rénale du sodium donc de l'eau. Inversement, il y aura une rétention hydro sodée en cas de baisse de la PA.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone agit par la sécrétion de rénine suite à la détection par les barorécepteurs de l'artériole afférente rénale d'une baisse de la PA. Cette sécrétion de rénine sera suivie d'une série de réactions entraînant la production d'angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur. De plus, l'angiotensine II favorise la synthèse d'aldostérone permettant la réabsorption du sodium, et l'excrétion du potassium au niveau du rein, aboutissant à une augmentation de la volémie donc de la PA.

## 2. Chronobiologie

Nous allons nous intéresser au rythme circadien de la PA. En l'absence de pathologie, chez un sujet actif la journée et se reposant la nuit, la PA est maximale en début de journée 2 à 3 heures après l'éveil, puis elle diminue jusqu'en milieu d'après-midi, avec une remontée en fin de journée, pour finalement redescendre progressivement jusqu'à son point le plus bas pendant la période de sommeil. Ainsi, physiologiquement, nous retrouvons en période de sommeil, une baisse de la PA de 10% à 20% par rapport à la période d'éveil. Cette baisse est communément appelée le *dipping*. Lors des derniers moments de sommeil, la PA remonte progressivement, jusqu'au réveil où l'on retrouve une poussée tensionnelle qui aboutira aux PA les plus hautes. (9)

La connaissance de ce cycle a permis de mettre en évidence les moments les plus propices aux événements cardiovasculaires. En effet, il existe une augmentation de la survenue de l'infarctus du myocarde et de la mort subite le matin entre 7 heures et 9 heures, lors du plus haut pic tensionnel. Cette poussée tensionnelle matinale et

de nombreuses modifications hémodynamiques et neuro hormonales qui elles aussi augmentent à ces heures (l'agrégabilité plaquettaire, viscosité sanguine, les catécholamines plasmatiques, la résistance coronaire, et la résistance vasculaire), contribueraient à une augmentation du risque cardio vasculaire le matin. (10)(11)

Malgré cela, il a été démontré que la PA nocturne était le meilleur prédicteur d'évènement cardiovasculaire. Celle-ci pourrait alors être une cible privilégiée lors d'hypertension artérielle. (12)(13)

Dans des situations pathologiques, ce cycle tensionnel peut ne pas être respecté. Nous savons que chez certaines personnes, il peut y avoir une absence de *dipping*, qui s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire. (14)

### **3. Les moyens cliniques de prise tensionnelle**

En pratique clinique, nous distinguons les prises tensionnelles au cabinet, et celles prises hors du cabinet.

Dans les prises tensionnelles hors du cabinet, nous retrouvons l'auto-mesure au domicile du patient, et la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) qui prend de nombreuses mesures tensionnelles à fréquence définie (15 à 30 minutes) sur un temps défini (en général 24h).

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) du Royaume-Uni, souligne la place importante des prises tensionnelles hors cabinet pour le diagnostic d'hypertension. Car ce sont elles, et en particulier la MAPA qui sont les meilleurs prédicteurs des risques liés à l'HTA. (15)

Par ailleurs, le diagnostic de l'hypertension artérielle diffère selon les sociétés savantes, laissant plus ou moins de la place aux mesures de la PA hors cabinet.

La société européenne de cardiologie recommande une mesure de PA au cabinet pour le repérage et le diagnostic de l'hypertension artérielle.

## **4. Prise en charge**

### **4.1 Définition et diagnostic**

L'HTA est définie chez un patient assis, au repos depuis 10 minutes par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg; et/ou une PAD supérieure ou égale à 90mmHg au cabinet médical avec une persistance dans le temps.

Le diagnostic s'effectue avec au moins 2 mesures par visite, lors de deux visites. Les mesures de la tension artérielle hors cabinet doivent être considérées pour confirmer, le diagnostic d'HTA, identifier le type d'HTA, détecter des épisodes d'hypotension, optimiser l'évaluation du risque cardio-vasculaire.

L'HTA est usuellement classée en 3 niveaux de sévérité :

- Hypertension grade I : lorsque la PAS est comprise entre 140 mmHg et 159mmHg et/ou lorsque la PAD est comprise entre 90 mmHg et 99 mmHg
- Hypertension grade II : si la PAS est comprise entre 160mmHg et 179mmHg ; et/ou la PAD est comprise entre 100mmHg et 109mmHg.
- Hypertension grade III ou sévère : quand la PAS est supérieure ou égale à 180gmmHg ; et/ou la PAD est supérieure ou égale à 110mmHg.

L'HTA systolique pure correspond à une PAS $\geq$ 140mmHg et une PAD $<$ 90mmHg. Nous parlons d'HTA réfractaire lorsque, la PAS est supérieure à 140mmHg et la PAD est supérieure à 90mmHg malgré une prise en charge bien menée, comportant les règles hygiéno-diététiques et l'adjonction de 3 médicaments antihypertenseurs comprenant un diurétique thiazidique à posologie optimale.

Dans la grande majorité des cas l'HTA est dite essentielle, c'est-à-dire sans cause retrouvée. Lorsqu'une cause est retrouvée, l'HTA est dite secondaire. Elle représente jusqu'à 10% des HTA.(16)

### **4.2 Traitement :**

Il repose en premier lieu sur des règles hygiéno-diététiques avec une restriction sodée, une limitation de l'alcool, une alimentation équilibrée (riche en légumes, avec des produits peu gras), une activité physique régulière, le sevrage tabagique et le contrôle du surpoids.

Tout ceci est associé à un traitement pharmacologique. Il existe 5 classes de médicaments antihypertenseurs qui ont démontré une prévention des évènements cardiovasculaires contre placebo chez les patients hypertendus (16) :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à l'angiotensine (IEC)
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA II)
- les Inhibiteurs calciques (IC)
- les diurétiques Thiazidiques
- les bêtabloquants (BB).

Les autres classes permettant uniquement une amélioration du contrôle tensionnel sans qu'il n'ait été démontré de bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire sont utilisées en deuxième intention :

- les diurétiques épargneurs de potassium
- les diurétiques de l'anse
- les alpha-bloquants
- les antihypertenseurs centraux
- les inhibiteurs de la rénine

## **5. Chronothérapie et HTA**

Classiquement, la prise des différents traitements est effectuée lors des repas, ou au lever ou au coucher. Cette manière de faire n'est que rarement basée sur des données scientifiques qui montreraient un effet différent du médicament selon le moment de la prise.

La chronothérapie est l'administration des traitements en fonction de facteurs temporels, et en particulier en fonction des rythmes biologiques. C'est une discipline qui utilise les données de :

- La chronobiologie : l'étude des rythmes biologiques
- La chronopharmacologie : l'étude de l'effet d'un traitement en fonction du moment de son administration. Elle prend en compte aussi bien l'activité, la toxicité, la tolérance que la modification des cycles biologiques causés par le médicament.
- La chronoépidémiologie : L'étude de la fréquence et répartition des événements de santé en fonction du temps.

Les trois objectifs de la chronothérapie (17) sont :

- Restaurer la structure temporelle physiologique perturbée par la maladie.
- Optimiser la prise du médicament en fonction de ses heures de meilleure efficacité et/ou tolérance

- Prendre en compte les variations rythmiques des signes et symptômes de la maladie pour en adapter les moments d'administration des thérapeutiques.

De nombreuses études de chronothérapie ont déjà été effectuées sur le traitement de l'hypertension artérielle.

Nous pouvons citer le Dr HERMIDA et son équipe qui se sont penchés à de nombreuses reprises sur le sujet, en mettant en place les premiers essais cliniques contrôlés et randomisés sur le sujet. Avec les résultats de l'étude MAPEC, elle suggère que l'administration d'au moins une molécule hypertensive au moment du coucher permet un meilleur contrôle de la PA sur 24 heures et de la PA nocturne. De plus, cela réduirait la prévalence des patients « non-dippers ». (5)

De nombreuses molécules ont donc été testées tant sur leur durée d'action, que sur le moment optimal de leur administration (18)(19). Les IEC et les ARII sont les classes d'antihypertenseurs qui ont bénéficié des recherches les plus nombreuses. Par exemple, des essais cliniques démontraient que la prise de RAMIPRIL 5mg le soir plutôt que le matin permettait un meilleur contrôle tensionnel nocturne sans altérer celui de la PA diurne. (20) (21)

D'autres études nuancent la généralisation de la chronothérapie, notamment avec les IEC en suggérant que l'effet chronothérapeutique a tendance à disparaître avec les IEC longue durée d'action couvrant largement les 24 heures (22).

La chronothérapie a déjà été testée au sein de populations autres que les hypertendus en général. Chez les diabétiques, les insuffisants rénaux et les patients avec une hypertension artérielle résistante, la chronothérapie semble améliorer le contrôle tensionnel et diminuer le risque cardiovasculaire. (23)(24)(6)

Devant les données des recherches, « l'*American Diabetes Association* » (ADA) a établi une recommandation de niveau A chez les diabétiques hypertendus, pour l'administration le soir d'au moins une molécule antihypertensive. (25)

## **II- Le syndrome d'apnée du sommeil**

Les pathologies respiratoires du sommeil comprennent plusieurs entités : la ronchopathie simple, l'apnée du sommeil centrale, la respiration de Cheyne-Stockes, le syndrome d'hypoventilation alvéolaire nocturne et le syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil (SAHOS ou SAOS).

Le SAOS est caractérisé par une somnolence diurne, une ronchopathie et des pauses respiratoires nocturnes. En plus d'être associé à une augmentation des évènements cardiovasculaires, il augmente le risque d'accident de voiture et diminue la qualité de vie, le moral et les performances cognitives des personnes atteintes.

## 1. Epidémiologie

Le syndrome d'apnée du sommeil est une pathologie très fréquente, avec une prédominance masculine. En fonction des études sa prévalence dans la population varie de 13% à 33% chez les hommes et de 6% à 19% chez les femmes.(26)

Tout comme l'HTA, le SAS est favorisé par le surpoids, l'obésité, le sexe masculin et l'âge avancé. Ces deux pathologies sont associées entre elles. En effet, plus de 60% des patients avec un syndrome d'apnée du sommeil sévère sont diagnostiqués hypertendus. Et inversement nous retrouvons 40% de SAOS chez les patients hypertendus et plus de 60% de SAOS chez les patients avec une hypertension artérielle réfractaire. De plus l'HTA des personnes affectées par un SAOS, connaît une absence de « *dipping* » dans 30% des cas, de ce fait la prévalence de l'HTA nocturne est augmentée dans cette population.(27)(28)

## 2. Physiologie et physiopathologie

Le SAOS correspond à une répétition d'épisodes de collapsus partiel (hypopnée) ou complet (apnée) des voies aériennes supérieures (VAS) pendant le sommeil. Cette obstruction se produit en regard du voile du palais et ou en arrière de la base de la langue.<sup>1</sup>

Lors d'une inspiration, la perméabilité des voies aériennes supérieures est assurée par les muscles dilatateurs pharynx. Et cela, malgré que les pressions inspiratoires négatives tendent à fermer le pharynx. L'activité et l'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx diminuent au cours du sommeil. Il se produit un collapsus donc une obstruction des VAS, lorsqu'il apparaît un déséquilibre entre les forces générées par les muscles dilatateurs du pharynx et les pressions inspiratoires. Il peut s'agir d'un collapsus complet à l'origine d'apnée, ou incomplet à l'origine d'hypopnée.

---

<sup>1</sup> Les altérations de la respiration lors du sommeil sont listées dans le tableau A

Il existe essentiellement 3 mécanismes responsables de ce collapsus. Ceux-ci sont mis en cause de manière plus ou moins importante en fonction des phénotypes de patients :

- Le rétrécissement anatomique des VAS : retrouvé dans l'obésité par une infiltration graisseuse locale. Ou encore causé par les anomalies squelettiques maxillo-faciales (verticalisation de la mandibule, abaissement de l'os hyoïde, rétrognathie) ou des tissus mous pharyngés (hypertrophie vélaire, macroglossie, hypertrophie amygdalienne). La position de décubitus dorsale est également une position qui diminue le volume pulmonaire et participe à la réduction de calibre des VAS.
- Une hypotonie du pharynx: causée par la prise de toxique (alcool, benzodiazépine, morphiniques), ou une neuropathie pharyngée.
- Une irrégularité de la commande ventilatoire plutôt retrouvée dans l'apnée du sommeil centrale.

Lors d'un collapsus, il existe une variation importante des pressions intrathoracique du fait du maintien, voire de l'augmentation des efforts inspiratoires du patient pour lutter contre l'obstruction. A ce moment, nous retrouvons une augmentation transitoire de la capnie, associée à une hypoxie. Puis s'en suit un micro éveil salvateur très court permettant une reprise de la respiration. Ces micros éveils conduisent à une fragmentation du sommeil, expliquant les symptômes cliniques tels que la somnolence diurne, l'asthénie, les troubles de la concentration et de la mémoire.

Tous ces épisodes de collapsus complets et partiels, entraînent une hypoxie intermittente responsable de phénomènes adaptatifs. Ces phénomènes adaptatifs sont :

- Un stress oxydatif entraînant une cascade de processus inflammatoires, qui favorise l'athérosclérose et un remodelage vasculaire avec une augmentation de la rigidité artérielle. Cette inflammation sera également responsable d'une majoration tensionnelle via une dysfonction endothéliale caractérisée par une vasoconstriction augmentée et une vasodilatation moindre lors de l'augmentation du flux vasculaire.
- Une hyper activation du système nerveux sympathique et l'activation du système rénine angiotensine aldostérone, associée à une diminution de la sensibilité du baroréflexe artériel participant à une augmentation de la PA nocturne.

### 3. Prise en charge

#### 3.1 Définitions et diagnostic

TABLEAU A	Définitions des troubles respiratoires durant le sommeil
<b>Apnée</b>	Arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes.
<b>Hypopnée</b>	Diminution de la ventilation pendant au moins 10 secondes. Soit avec une réduction du débit aérien d'au moins 50%, soit d'une diminution de débit de moins de 50% mais associée à une désaturation transcutanée d'au moins 3% et/ou un micro éveil.
<b>IAH ( Index d'apnée hypopnée)</b>	Nombre d'apnée et hypopnée par heure de sommeil <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apnée du sommeil légère : <math>5 \leq \text{IAH} &lt; 15</math></li> <li>- Apnée du sommeil modérée : <math>15 \leq \text{IAH} &lt; 30</math></li> <li>- Apnée du sommeil sévère : <math>\text{IAH} \geq 30</math></li> </ul>
<b>Micro-éveils liés à des efforts respiratoires (MELER)</b>	Événement caractérisé par l'augmentation de l'effort respiratoire durant le sommeil due à l'obstruction des VAS, se terminant par un micro-éveil de courte durée (3 à 15 secondes).
<b>Ronflement</b>	Bruit induit par les vibrations lors du passage de l'air dans des VAS de calibre réduit.
<b>SAOS (Syndrome d'apnée obstructif du sommeil)</b>	Un $\text{IAH} \geq 5$ associé au critère A ou B : <ul style="list-style-type: none"> <li>A : somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs</li> <li>B : au moins 2 critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ronflements sévères et quotidiens</li> <li>- Sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil</li> <li>- Sommeil non réparateur</li> <li>- Fatigue diurne</li> <li>- Difficulté de concentration</li> <li>- Nycturie</li> </ul> </li> </ul> Critères de l'American Academy Of Sleep Medecine

L'apnée du sommeil peut être diagnostiquée par un enregistrement polygraphique du sommeil ou par une polysomnographie.

La polygraphie du sommeil permet l'analyse simultanée de plusieurs signaux : le flux naso-buccal, l'analyse des mouvements thoraco-abdominaux, un capteur de son pour

la ronchopathie, l'oxymétrie de pouls, un capteur de position et un électrocardiogramme.

L'examen de référence pour le diagnostic de l'apnée du sommeil est la polysomnographie réalisée au laboratoire du sommeil. Contrairement à la polygraphie, elle permet une étude de la qualité du sommeil. En plus des signaux de la polygraphie elle enregistre un électroencéphalogramme, un électromyogramme mentonnier et un électrooculogramme.

Ces examens permettent l'enregistrement des apnées ou hypopnées nocturnes qui pourront être de nature centrale prédominant dans l'apnée du sommeil centrale, ou obstructive que l'on retrouve dans le SAOS. Ces événements respiratoires nocturnes sont dits centraux lors d'absence d'efforts respiratoires dans le même temps, ou au contraire obstructifs lors de la présence d'efforts inspiratoires concomitants.

Nous parlons d'apnée du sommeil à partir d'un IAH $\geq$ 5. Le diagnostic du SAOS est posé selon les critères de *l'American Academy Of Sleep Medecine*. (Cf Tableau A).

### **3.2 Traitement**

Il repose d'abord sur une observance des règles hygiéno-diététiques permettant une réduction pondérale. Ceci étant associé à la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, Diabète, dyslipidémies...) et des comorbidités connues pour aggraver le SAOS (acromégalie, dysthyroïdie).

Les traitements spécifiques du syndrome d'apnée du sommeil comprennent :

- La pression positive continue (PPC) qui est le traitement de référence. Elle est indiquée dans l'apnée du sommeil sévère (IAH $\geq$ 30/h) ; ou modérée associée à une somnolence diurne sévère et /ou un index de micro éveils par heure supérieur à 10.
- L'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM), qui est utilisée pour les SAOS légers ou modérés avec une somnolence diurne modérée à sévère. Elle est utilisée en deuxième intention pour les SAOS avec indication de PPC si la ventilation nocturne est refusée ou mal tolérée par le patient.
- Le traitement chirurgical qui a pour objectif une levée définitive de l'obstacle isolé au niveau des VAS à l'origine des troubles respiratoires nocturnes présente plusieurs options : la chirurgie vélo-amygdalienne, la chirurgie maxillo-mandibulaire, la chirurgie nasale etc.

#### **4. Chronothérapie de l'HTA dans le syndrome d'apnée du sommeil**

La ventilation nocturne (PPC) a un effet un modeste sur la tension. Elle ne permet qu'une diminution de 1 à 2mmHg sur la PA. (29)

Il existe peu d'étude sur la chronothérapie de l'hypertension artérielle au sein de cette population.

Une étude rapporte les bons effets de la chronothérapie de l'HTA chez les patients avec un SAOS, et cela, indépendamment de la PPC. Tandis que l'étude CHOSA, dernière en date suggère une absence d'intérêt de cette pratique dans cette population, mais les données de la science sont encore trop peu nombreuses pour statuer définitivement. (30) (31)

# MATERIELS ET METHODES

L'étude fait suite à un travail préliminaire effectué par le Dr KUTOATI.(32)

## I- Population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Lille.

Nous avons constitué notre échantillon sur 26 mois (de décembre 2014 à février 2017), à partir de patients qui effectuaient dans le service de médecine vasculaire et hypertension artérielle, une MAPA des 24 heures. Durant cette période 303 MAPA de patients hypertendus, présentant un syndrome d'apnée du sommeil appareillé ont été présélectionnées.

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patients hypertendus, stables (absence d'hospitalisation pour une complication aigüe de cause cardiovasculaire ou pulmonaire durant les 6 derniers mois), suivis dans le service de médecine vasculaire et d'hypertension du CHRU.
- Patients traités de manière effective pour un syndrome d'apnée du sommeil par PPC depuis au moins 6 mois.

Les critères d'exclusion étaient :

- Une observance insuffisante de la ventilation nocturne (< 4h par jour, ou notion de mauvaise observance)
- Les patients ne prenant pas de traitement médicamenteux antihypertenseurs.
- La présence d'une dysfonction systolique du ventricule gauche (FEVG<40%)
- Les patients avec une insuffisance respiratoire chronique, nécessitant une oxygénothérapie au long cours
- La présence d'une cardiomyopathie hypertrophique.

L'ensemble des données cliniques et paracliniques était recueilli, au moment de consultation de cardiologie, du CHRU, et de différents intervenants de la prise en charge du patient hors CHRU.

Pour répondre à notre objectif primaire, nous divisons l'échantillon en deux groupes. Le premier prenant l'ensemble de ses traitements antihypertenseurs le matin et/ou le midi et le second groupe prenant au moins un traitement antihypertenseur au soir.

Pour rechercher les facteurs prédictifs d'un bon contrôle tensionnel nocturne, l'échantillon était divisé en deux groupes selon le bon contrôle ou non de la PA nocturne. Le bon contrôle tensionnel nocturne était défini par une PAS nocturne < 120 mmHg et une PAD nocturne < 80 mmHg sur la MAPA. Puis nous avons étudié les relations du diamètre de l'aorte et du diamètre de l'aorte indexé à la taille à d'autres facteurs.

## **II- Le recueil des données**

### **1. Les paramètres cliniques**

Les antécédents cardiovasculaires de : Fibrillation atriale, accident vasculaire cérébral, coronaropathie, artériopathie périphérique (les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs et revascularisations périphériques), anévrisme de l'aorte thoracique (>40mm), anévrisme de l'aorte abdominale (>30mm), les dissections aortiques.

Les données permettant l'évaluation du risque cardiovasculaire :

#### *Les composantes démographiques :*

Le sexe, l'âge, le poids (Kg), la taille (cm), l'indice de masse corporel (IMC) avec la formule Poids/Taille<sup>2</sup> (Kg/m<sup>2</sup>), le périmètre abdominal (cm).

#### *Les facteurs de risques cardiovasculaires :*

Le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), l'hérédité cardiovasculaire.

Un patient était considéré comme tabagique s'il était tabagique actif ou s'il était sevré depuis moins de 3 ans. La dyslipidémie était établie soit devant la présence d'un traitement hypolipémiant (statine ou fibrate), ou d'une anomalie du bilan lipidique nécessitant un traitement médicamenteux selon les recommandations de la HAS.

L'HTA était définie soit par la présence d'un traitement antihypertenseur ou par une PAS des 24 heures supérieure à 130mmHg et/ou une PAD des 24 heures supérieure à 80mmHg. Le diabète était défini par la présence d'un traitement ou d'une glycémie à jeun supérieur à 1.26. L'hérédité cardiovasculaire était définie par la présence d'au moins un antécédent cardiovasculaire chez une parenté de premier degré avant 65 ans chez la femme et avant 55 ans chez l'homme ; ou par la présence d'un antécédent d'AVC chez une parenté de premier degré avant 45 ans.

## **2. Les données concernant le syndrome d'apnée du sommeil**

Le type de syndrome d'apnée du sommeil était recueilli : central, obstructif, syndrome d'obésité hypoventilation

Les éléments permettant d'estimer la sévérité du SAS : les valeurs au moment du diagnostic de l'échelle d'Epworth, l'index apnée hypopnée et la saturation nocturne.

Ainsi que l'ancienneté de la mise en place de la VNI, le temps d'usage de celle-ci, et l'IAH résiduel.

Les données du SAS au moment du diagnostic étaient recueillies de manière rétrospective auprès des pneumologues traitants. Les données du suivi de la ventilation étaient recueillies directement auprès du prestataire de service ou via les différents pneumologues référents. Cela permettait d'avoir des données objectives d'utilisation de la ventilation nocturne et de l'IAH résiduel sous ventilation.

## **3. Les données concernant la PA clinique et la MAPA sur 24 heures**

Toutes les MAPA étaient effectuées par le service d'hypertension du CHRU, sur 24 heures avec un appareil SPACELABS 90207. Seules les MAPA avec un pourcentage de prise au-dessus de 70% étaient retenues. Nous recueillions la PAS et la PAD des 24h, la PAS et la PAD diurne (de 6h à 22h), la PAS et la PAD de nuit (de 22h à 6h), le dipping ou non du patient. Un patient était considéré comme « dipper » si la différence entre la pression artérielle moyenne de jour et la pression artérielle moyenne de nuit était supérieure ou égale à 10%.

La PA clinique était prise en consultations de cardiologie du CHRU, par conséquent, après une période de repos assis d'au moins dix minutes, avec un brassard adapté.

#### **4. Le traitement antihypertenseur**

Il était recueilli au moment de la pose de la MAPA des 24h par les infirmières du service, avec le nom des différentes molécules et le moment de prise (le matin, le midi, ou le soir).

Nous nous sommes intéressés aux différentes classes d'antihypertenseurs prises: inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste aux récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidique, Béta bloquant, diurétique de l'anse, diurétique anti-aldostérone, les alpha-bloquants, les antihypertenseurs centraux, les autres antihypertenseurs. En fonction du moment de la prise nous divisons les données en deux catégories : les traitements pris le matin ou le midi et les traitements pris le soir. Grâce à ces informations, nous établissions un score de traitement antihypertenseur de jour (nombre de molécules anti hypertensives de classes différentes prises du matin jusqu'au repas du midi), de nuit (nombre de molécules antihypertensives de classes différentes prises le soir), et globale (nombre de molécules antihypertensives de classes différentes prises au cours de la journée).

#### **5. Les données paracliniques**

Les paramètres biologiques étaient le taux de créatinine avec la clairance de la créatinine calculée à partir de l'équation CKD-EPI, le taux de LDL, l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun.

Les patients ont bénéficié d'un électrocardiogramme en consultation. Nous repreneons uniquement les informations sur le rythme sinusal ou l'hypertrophie ventriculaire gauche selon l'indice de SOKOLOW (somme de l'onde S en V1 et de l'onde R en V5 supérieur à 35mm) de celui-ci.

Les échographies cardiaques étaient toutes réalisées au CHRU de Lille, dans les 3 mois qui ont suivi la pose du holter tensionnel, et cela, de manière standardisée. Elles étaient réalisées en décubitus latéral gauche. Les diamètres télédiastoliques du VG et les épaisseurs pariétales étaient mesurées en mode bi-dimensionnel, en coupe parasternale grand axe, en télédiastole, selon les recommandations européennes et américaines (33). Nous avons relevé les paramètres suivants : la fraction d'éjection du

ventricule gauche, l'existence ou non d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), la surface de l'oreillette gauche, le volume de l'oreillette gauche indexé et le diamètre de l'aorte au niveau du sinus de Vasalva.

L'HVG était définie par une masse >41g/taille<sup>2.7</sup> chez la femme, et 50g/taille<sup>2.7</sup> chez l'homme. La masse VG était calculée par la formule de Devereux modifiée :

$$\text{Masse VG(g)} = 0.8 \times 1.04 \times ((\text{SIV} + \text{DTDVG} + \text{PP})^3 - \text{DTDVG}^3) + 0.6$$

SIV, Septum inter-ventriculaire ; DTDVG, diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; PP, paroi postérieure.

## 6. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs nominaux, à l'aide du test de Cochran-Armitage pour les paramètres qualitatifs ordinaux, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens.

Pour étudier la relation entre le diamètre du sinus indexé sur la taille et différents facteurs, des analyses bivariées ont dans un premier temps été réalisées. Le lien entre le diamètre du sinus indexé sur la taille et chaque facteur quantitatif a été étudié par un test de corrélation de Pearson (ou de Spearman selon la normalité des variables) et le lien entre le diamètre du sinus indexé sur la taille et chaque facteur qualitatif par un test t de Student. Les facteurs significatifs au seuil de 0.10 en analyse bivariée ont ensuite été inclus dans un modèle de régression linéaire multivariée. La simplification de ce modèle sera effectuée par une procédure de sélection descendante au niveau de significativité 0.05. La colinéarité entre les variables incluses dans le modèle multivariée a été examinée par le calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF, variance inflation factor) et un diagnostic de régression du modèle final (normalité et homocédasticité des résidus, valeurs influentes) a été réalisé.

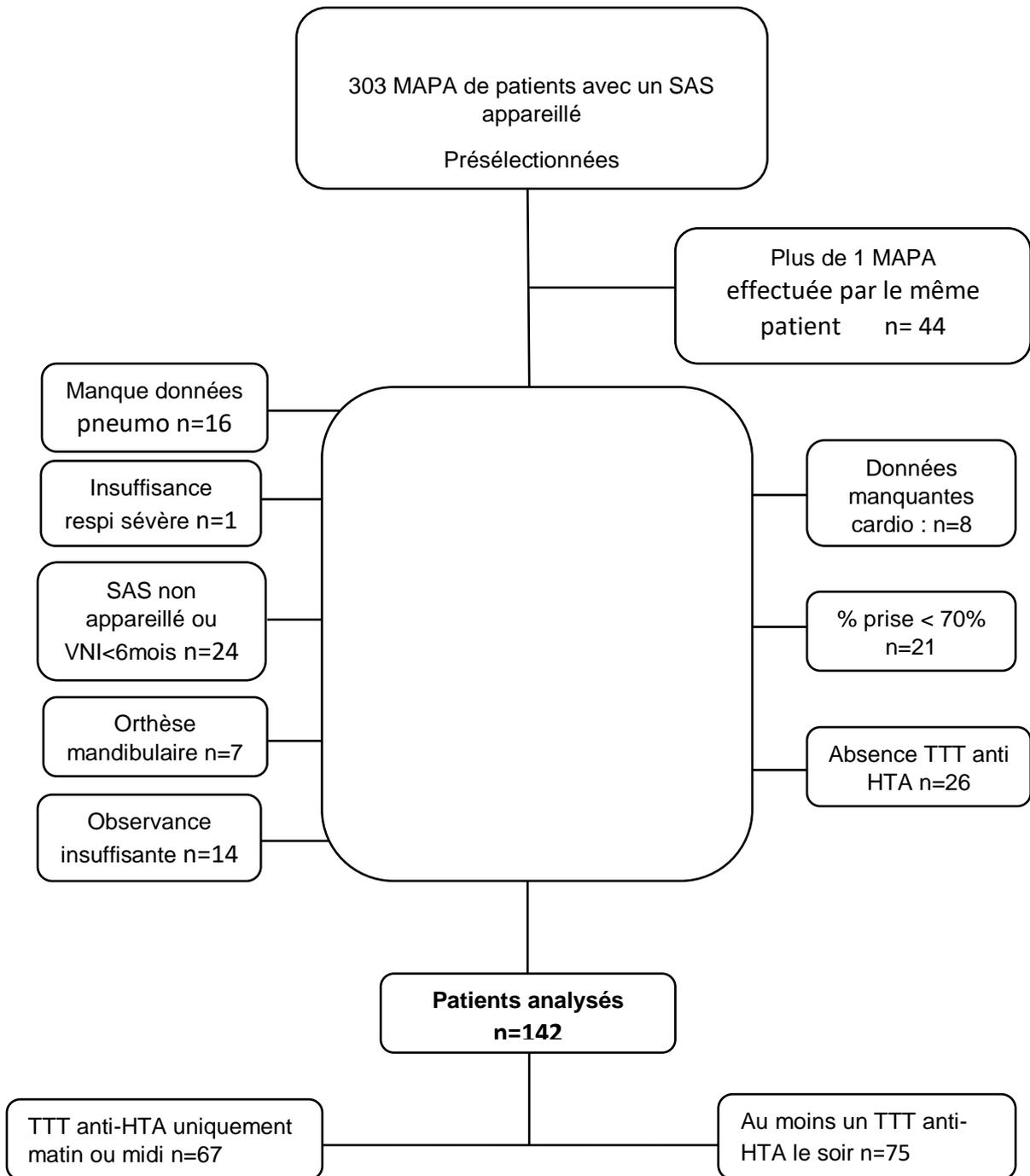
Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

# RESULTATS

## I- Caractéristiques de la population globale

Figure 1 : Diagramme de flux de la sélection des patients



*Cardio, cardiologique ; respi, respiratoire ; pneumo, pneumologique ; TTT, Traitement*

Cet échantillon de 142 patients, était composé d'un effectif essentiellement masculin avec 94 hommes soit 66.2%. L'âge médian était de 62 années avec un minimum de 28 ans et un maximum de 85 ans. Nous notions un poids moyen de  $99.5 \pm 21.1$  Kg pour un IMC moyen à  $33.6 \pm 6.3$  kg/m<sup>2</sup>

La population globale avait majoritairement un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé. En effet, 63 patients (44.4%) avaient déjà présenté un évènement cardiovasculaire, nous retrouvons 18 patients (12.7%) avec un antécédent d'AVC et/ou AIT, et 19 patients (13.4%) avec un antécédent de cardiopathie ischémique. A savoir nous relevions une obésité auprès de 70.4% de la population, une dyslipidémie auprès de 63.6% de la population et un diabète auprès de 40.8% de la population. (cf. tableau 1)

Concernant le syndrome d'apnée du sommeil, 16 patients (11.3%) avaient un syndrome d'apnée central. Chez 6 patients (6.3%) était associé au SAOS un syndrome obésité hypoventilation. Les patients étaient appareillés pour leur apnée du sommeil depuis en moyenne  $5.7 \pm 5.4$  ans. Du fait de nos critères d'inclusion, les SAS étaient en grande majorité sévères, avec un IAH moyen au diagnostic à  $45.5 \pm 23.1$ /heure. La durée moyenne d'utilisation de la machine était de  $6.6 \pm 1.4$  heures par nuit. L'IAH résiduel moyen était de  $2.9 \pm 2.5$  évènements / heure. (cf. tableau 2)

Des données tensionnelles de la MAPA, ressortait un bon contrôle tensionnel des 24h et nocturne chez 60 patients (42.3%). 62 patients (43.7%) avaient une PA contrôlée en période diurne. La conservation du cycle nyctéméral de la tension était retrouvée dans 63.4% des cas. Nous relevions une HTA réfractaire chez 36 patients (25.4%). (cf. tableau 3)

Concernant les données du traitement antihypertenseur 75 patients (52.8%) prenaient au moins un traitement à visée antihypertenseur le soir, les autres prenaient tous leurs traitements au matin ou à midi.

La classe d'antihypertenseur la plus prise était les IC avec 106 patients (74.6%), suivie par les diurétiques (thiazidique, anti-aldostérone et de l'anse) avec 91 patients (64.1%) et les bêtabloquants avec 78 patients (54.9%). La classe d'antihypertenseur la plus prise la nuit était celle des bêtabloquants avec 34 patients (23.9%), suivie des IC avec 31 patients (21.8%). (cf. tableau 4)

Les données échographiques montraient une fraction d'éjection du ventricule gauche moyenne à  $62.1 \pm 6.1\%$ , un diamètre moyen de l'aorte en regard des sinus de VASALVA était de  $34.9 \pm 4.4\text{mm}$  et un diamètre indexé à la taille de  $20.4 \pm 2.3\text{mm/m}$ . 19 personnes (13.4%) présentaient une dilatation du sinus de l'aorte (diamètre  $>40\text{mm}$ ). (cf. tableau 2)

**Tableau 1 : caractéristiques globales de l'échantillon (n=142)**

Variables	Population de l'étude
<b>Démographie</b>	
Age (année)	62 (54 ; 68)
Sexe féminin n(%)	48 (33.8%)
Poids (Kg)	97 (86 ; 110)
Taille (cm)	$171.9 \pm 9.5$
Indice de masse corporel ( $\text{kg/m}^2$ )	32.7 (29.5 ; 36.3)
Périmètre abdominal (cm)	$117.3 \pm 16.1$
<b>Facteurs de risque CV</b>	
Diabète n(%)	58 (40.8%)
Obésité n(%)	100 (70.4%)
Tabagisme n(%)	29 (20.4%)
Dyslipidémie n(%)	90 (63.6%)
Hérédité n (%)	25 (17.6%)
Nombre total de facteurs de risque	3 (2 ; 4)
<b>Antécédents</b>	
Fibrillation atriale n(%)	14 (9.9%)
AVC; AIT n(%)	18 (12.7%)
Cardiopathie ischémique n(%)	19 (13.4%)
AOMI n(%)	21 (14.8%)
BPCO n(%)	14 (10.0%)

*Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.*

*AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral ; BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive; CV, cardiovasculaire ; HTA, hypertension artérielle ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; IAH, index d'apnée-hypopnée; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL, Low density lipoprotein ; MAPA , mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA pression artérielle ; SAS, syndrome d'apnée du sommeil; VG, ventricule gauche.*

**Tableau 2 : caractéristiques globales de l'échantillon (n=142)**

<b>Paramètres du SAS</b>	<b>Population de l'étude</b>
Echelle d'Epworth	9±4.9
IAH (par heure)	40.2 (31 ; 56)
Saturation nocturne moyenne n(%)	93 (92.0 ; 94.3)
Ancienneté de l'appareillage (années)	3.8 (1.7 ; 7.5)
Temps d'usage par nuit (heure)	6.6 (5.5 ; 7.5)
IAH Résiduel (par heure)	2 (1 ; 4)

<b>Données paracliniques</b>	<b>Population de l'étude</b>
<b>Biologie</b>	
Créatinine (mg/L)	10 (8 ; 11)
Clairance par CPK-EPI (ml/min)	80.3 (62.2 ; 90.8)
LDL cholestérol (g/L)	1 (0.8 ; 1.3)
Hémoglobine glyquée n(%)	6.8±1.7
<b>Electrocardiogramme</b>	
Fibrillation atriale n(%)	4 (2.9%)
HVG selon l'indice de Sokolow n(%)	7 (5.1%)
<b>Echographie</b>	
Fraction d'éjection VG n(%)	62 (60 ; 65)
HVG n(%)	20 (14.9%)
Diamètre sinus aorte (mm)	34.9±4.4
Diamètre sinus indexé à la taille (mm/m)	20.4±2.3
Diamètre sinus aorte dilatée (>40mm)	19 (13.4%)

*Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.*

*AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral ; BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive; CV, cardiovasculaire ; HTA, hypertension artérielle ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; IAH, index d'apnée-hypopnée; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL, Low density lipoprotein ; MAPA , mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA pression artérielle ; SAS, syndrome d'apnée du sommeil; VG, ventricule gauche.*

Tableau 3 : caractéristiques globales de l'échantillon (n=142)

Données tensionnelles	Population de l'étude
<b>Clinique</b>	
PA clinique systolique (mmHg)	142.5 (133.5 ; 153.5)
PA clinique diastolique (mmHg)	81.5 (74.5 ; 89)
Fréquence cardiaque clinique (par min)	72 (62 ; 85)
<b>MAPA</b>	
Mesures réussies (%)	88.8±7.8
PA systolique des 24h (mmHg)	130 (120 ; 144)
PA diastolique des 24h (mmHg)	74.5 (69 ; 82)
Fréquence cardiaque des 24h (par min)	70 (62 ; 77)
Présence d'un dipping (%)	90 (63.4%)
Bon contrôle de la PA des 24h (%)	60 (42.3%)
HTA réfractaire (%)	36 (25.4%)
PA systolique diurne (mmHg)	136 (127 ; 150)
PA diastolique diurne (mmHg)	80 (73 ; 86)
Fréquence cardiaque diurne (par min)	74 (65 ; 82)
PA systolique nocturne (mmHg)	119.5 (108 ; 136)
PA diastolique nocturne (mmHg)	67 (61 ; 74)
Fréquence cardiaque nocturne (par min)	63 (57 ; 69)

*Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.*

*AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral ; BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive; CV, cardiovasculaire ; HTA, hypertension artérielle ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; IAH, index d'apnée-hypopnée; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL, Low density lipoprotein ; MAPA, mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA pression artérielle ; SAS, syndrome d'apnée du sommeil; VG, ventricule gauche.*

**Tableau 4 : caractéristiques globales de l'échantillon (n=142)**

Données traitement antihypertenseur	Population de l'étude
<b>Traitement total</b>	
IEC n(%)	63 (44.4%)
ARAII n(%)	43 (30.3%)
Inhibiteur calcique n(%)	106 (74.6%)
Bétabloquant n(%)	78 (54.9%)
Diurétiques n(%)	91 (64.1%)
Centraux n(%)	10 (7.0%)
Alphabloquants n(%)	21 (14.8%)
Score traitement anti hypertenseur	3 (2 ; 4)
<b>Traitement le matin ou le midi</b>	
IEC n(%)	60 (42.3%)
ARAII n(%)	41 (28.9%)
Inhibiteur calcique n(%)	89 (62.7%)
Bétabloquant n(%)	65 (45.8%)
Diurétiques n(%)	88 (62.0%)
Centraux n(%)	9 (6.3%)
Alphabloquants n(%)	20 (14.1%)
Score Traitement anti hypertenseur	3 (2 ; 4)
<b>Traitement le soir</b>	
IEC n(%)	7 (4.9%)
ARAII n(%)	5 (3.5%)
Inhibiteur calcique n(%)	31 (21.8%)
Bétabloquant n(%)	34 (23.9%)
Diurétiques n(%)	13 (9.2%)
Centraux n(%)	8 (5.6%)
Alphabloquants n(%)	18 (12.7%)
Score traitement anti hypertenseur	1 (0 ; 1)
Ratio score traitement nuit/24h*	0.2 (0.0 ; 0.4)

*Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles.*

*AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral ; BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive; CV, cardiovasculaire ; HTA, hypertension artérielle ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; IAH, index d'apnée-hypopnée; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL, Low density lipoprotein ; MAPA , mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA pression artérielle ; SAS, syndrome d'apnée du sommeil; VG, ventricule gauche.*

*\*Correspond au nombre de traitements antihypertenseurs pris la nuit divisé par le nombre de traitements antihypertenseurs pris au cours de toute la journée.*

## **II- Caractéristique de l'échantillon selon la prise ou non d'un traitement antihypertenseur le soir**

75 patients (52.8%) prenaient au moins un traitement antihypertenseur le soir, les autres, prenaient l'ensemble de leur traitement antihypertenseur au matin ou à midi.

En ce qui concerne les paramètres démographiques, seul l'âge montrait une tendance à être plus élevé ( $p=0.06$ ) dans le groupe prenant au moins un traitement antihypertenseur le soir.

Nous relevions également, une présence d'évènement cardiovasculaire plus fréquente ( $p=0.023$ ), une clairance de la créatinine plus faible ( $p=0.027$ ), un nombre de traitement antihypertenseur plus élevé ( $p<0.001$ ), ainsi qu'un temps d'usage de la ventilation du SAS plus faible ( $p=0.048$ ) dans le groupe prenant au moins un traitement anti hypertenseur au soir.

Il n'a été retrouvé aucune différence entre les deux groupes ( $p=0.11$ ) vis-à-vis du contrôle de la PA des 24h, et cela, aussi bien pour la PAS que pour la PAD. Pour le contrôle de la PA diurne, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes ( $p=0.2$ ). De même que pour la PAD diurne. Néanmoins, nous constatons une légère tendance avec des PAS diurnes et des 24 heures légèrement plus faibles dans le groupe prenant tous ses traitements antihypertenseurs le matin (respectivement  $p=0.079$  et  $p=0.068$ ).

En ce qui concerne le contrôle de la PA nocturne, nous n'observions pas de variations entre les 2 groupes ( $p=0.36$ ), aussi bien pour la PAS que la PAD.

Au sein des deux groupes, nous ne mettions pas en évidence de différence au niveau de la conservation ou non du cycle jour/nuit de la tension artérielle ( $p=0.85$ ).

**Tableau 5 : caractéristiques de la population selon la prise ou non d'un traitement antihypertenseur le soir.**

<b>Variabes</b>	<b>TTT anti-HTA uniquement matin ou midi n=67</b>	<b>Au moins un TTT anti HTA le soir n=75</b>	<b>p value</b>
Age (année)	59±11.0	62.3±9.9	0.066
Sexe féminin n(%)	21 (31.3%)	27 (36%)	0.56
Poids (kg)	94 (82.0 ; 107.7)	98 (87 ; 116)	0.26
Taille (cm)	171.3±9.2	172.4±9.7	0.51
Indice de masse corporel (kg/m²)	31.7 (28.7 ; 35.8)	33.2 (29.7 ; 37.1)	0.23
Périmètre abdominal (cm)	114.9±15.0	119.3±16.9	0.13
<b>Facteurs de risque CV</b>			
Diabète n(%)	30 (44.8%)	28 (37.3%)	0.37
Obésité n(%)	45 (67.2%)	55 (73.3%)	0.42
Tabagisme n(%)	14 (20.9%)	15 (20%)	0.89
Dyslipidémie n(%)	40 (59.7%)	50 (66.7%)	0.39
Nombre total facteurs de risque	3.0 (2.0 ; 4.0)	3.0 (2.0 ; 4.0)	0.83
<b>Antécédents</b>			
Présence évènement CV	23 (34.3%)	40 (53.3%)	<b>0.023</b>
<b>Paramètres SAS au diagnostic</b>			
IAH (par heure)	43.0 (30.0 ; 60.4)	38.6 (32.0 ; 51.0)	0.55
Saturation nocturne moyenne n(%)	93 (92 ; 94)	93.5 (92 ; 95)	0.16
<b>Paramètres SAS traité</b>			
Temps d'usage par nuit (heure)	7.0 (6.0 ; 7.9)	6.2 (5.5 ; 7.5)	<b>0.048</b>
IAH Résiduel (par heure)	2.1 (1.1 ; 4.6)	2.0 (1.0 ; 3.5)	0.52
<b>Données biologiques</b>			
Clairance par CPK-EPI (ml/min)	83.2 (71.3 ; 95.2)	76.2 (56.9 ; 87.4)	<b>0.027</b>
LDL cholestérol (g/L)	1.1±.4	1.1±0.4	0.89
<b>Données échographiques</b>			
Fraction d'éjection VG n(%)	63.0 (60.0 ; 65.0)	60.0 (60.0 ; 65.0)	0.23
HVG	8 (12.9%)	12 (16.7%)	0.54
<b>Traitements antihypertenseurs</b>			
IEC n(%)	32 (47.8%)	31 (41.3%)	0.44
ARAII n(%)	23 (34.3%)	20 (26.7%)	0.32
Inhibiteur calcique n(%)	45 (67.2%)	61 (81.3%)	0.053
Bétabloquant n(%)	23 (34.3%)	55 (73.3%)	<b>&lt;0.001</b>
Diurétiques n(%)	37 (55.2%)	54(72.0%)	<b>0.038</b>
Centraux n(%)	0 (0%)	10 (13.3%)	<b>0.002</b>
Alphabloquants n(%)	2 (3%)	19 (25.3%)	<b>&lt;0.001</b>
Score traitement anti hypertenseur	3.0 (2.0 ; 3.0)	4.0 (3.0 ; 4.0)	<b>&lt;0.001</b>

Données MAPA	TTT anti-HTA uniquement matin ou midi n=67	Au moins un TTT anti HTA le soir n=75	p value
<b>PA des 24h</b>			
PAS (mmHg)	128 (119 ; 139)	134 (121 ; 151)	0.068
PAD (mmHg)	75 (70 ; 82)	74 (67 ; 82)	0.77
Bon contrôle PA n(%)	33 (43.9%)	27 (36.0%)	0.11
HTA réfractaire n(%)	12 (17.9%)	24 (32%)	0.054
<b>PA Diurne</b>			
PAS (mmHg)	133 (125 ; 144)	138 (129 ; 153)	0.079
PAD (mmHg)	81 (73 ; 87)	79 (72 ; 86)	0.63
<b>PA nocturne</b>			
PAS (mmHg)	118 (108 ; 129)	126 (109 ; 139)	0.15
PAD (mmHg)	67 (61 ; 75)	67 (61 ; 74)	0.93
<b>Dipping</b>			
Présence dipping n(%)	43 (64.2%)	47 (62.7%)	0.85

*AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral ; BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive; CV, cardiovasculaire ; HTA, hypertension artérielle ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; IAH, index d'apnée-hypopnée; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL, Low density lipoprotein ; MAPA , mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA pression artérielle ; SAS, syndrome d'apnée du sommeil; VG, ventricule gauche.*

### III- Caractéristiques selon le contrôle ou non de la tension artérielle nocturne

42.3% de la population avaient un bon contrôle de la PA nocturne.

Nous notons un meilleur contrôle de celle-ci chez les femmes (p=0.002). Le groupe avec un bon contrôle de la PA était de plus petite taille (p=0.011), et avait un périmètre abdominal moins important (p=0.029). Les personnes avec un mauvais contrôle de leur PA avaient tendance à avoir un poids plus important (p=0.063).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, il n'y avait pas de différence notable entre les deux groupes.

Les différents paramètres du SAS (l'IAH, la saturation moyenne en oxygène au diagnostic, l'IAH résiduel, l'ancienneté d'usage de la ventilation ou encore le temps

d'usage de la ventilation) ainsi que les paramètres biologiques (LDL et clairance de la créatinine) ne montraient aucune différence significative d'un groupe à l'autre.

Pour les paramètres échographiques, le diamètre du sinus de l'aorte et l'absence de dilatation de celui-ci étaient en lien avec un bon contrôle tensionnel nocturne (respectivement  $p=0.007$  et  $p=0.012$ ). Lorsque le diamètre du sinus de l'aorte était indexé à la taille de la personne, le lien avec le contrôle de la PA nocturne n'était plus retrouvé ( $p=0.1$ ).

La présence du dipping était plus importante dans le groupe où la PA nocturne était équilibré ( $p<0.01$ )

Il n'avait été mis en évidence de différence entre le nombre de traitements antihypertenseurs pris le soir dans les deux groupes. Par contre le groupe avec une PA nocturne contrôlée montrait une tendance à prendre moins de traitement antihypertenseur sur 24h et le matin ou le midi ( $p=0.067$ ).

Les ARAll étaient pris de manière plus importante sur les 24 heures et la période du matin dans le groupe avec un bon contrôle tensionnel ( $p=0.031$  et  $p=0.011$ ). Par opposition aux inhibiteurs calciques qui étaient moins pris sur les 24 heures et la matinée dans ce même groupe ( $p=0.024$  et  $p=0.020$ ). La prise d'IEC le matin ou le midi était également plus importante dans le groupe avec un mauvais contrôle de la PA ( $p=0.011$ ).

Tableau 6 : caractéristiques de la population selon le contrôle ou non de la PA nocturne

Variables	Mauvais contrôle de la PA nocturne n=82	Bon contrôle de la PA nocturne n=60	p value
<b>Donnée démographique et clinique</b>			
Age (année)	62 (54 ; 68)	62 (55 ; 68)	0.85
Sexe féminin n(%)	19 (23%)	29 (48.3%)	<b>0.002</b>
Poids (kg)	98.0 (89.0 ; 118.0)	94 (84.0 ; 105.0)	0.063
Taille (cm)	173.6±8.6	169.6±10.2	<b>0.011</b>
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	32.8 (29.7 ; 38.7)	32.2 (29.0 ; 35.9)	0.44
Périmètre abdominal (cm)	120.1±16.7	113.7±14.7	<b>0.029</b>
<b>Facteurs de risques CV</b>			
Diabète n(%)	38 (46.3%)	20 (33.3%)	0.12
Obésité n(%)	60 (73.2%)	40 (66.7%)	0.40
Tabac n(%)	17 (20.7%)	12 (20.0)	0.91
Dyslipidémie n(%)	51 (62.2%)	39 (66.7%)	0.73
Nombre total Facteur de risque n(%)	3.0 (2.0 ; 4.0)	3.0 (2.0 ; 4.0)	0.54
<b>Antécédents</b>			
Présence événement CV	41 (50%)	22 (36.7%)	0.11
AVC n(%)	11 (13.4%)	7 (11.7%)	0.76
Coronaropathie n(%)	16 (19.5%)	8 (13.3%)	0.33
Fibrillation atriale n(%)	10 (12.2%)	4 (6.7%)	0.28
<b>Paramètres SAS</b>			
IAH* (par heure)	40.9 (30 ; 57)	38.8 (32 ; 56)	0.92
Saturation nocturne moyenne* (%)	93 (92 ; 94)	93 (92.5 ; 95.0)	0.31
IAH Résiduel (par heure)	2 (1.0 ; 3.8)	2 (1.2 ; 4.7)	0.78
Temps d'usage de la VNI (heure)	6.5 (5.5 ; 7.5)	7 (5.5 ; 7.5)	0.69
Ancienneté de l'appareillage (années)	4.4 (2.4 ; 7.5)	2.8 (1.4 ; 7.5)	0.12
<b>Données paracliniques</b>			
<i>Biologie</i>			
Clairance CKD-EPI (mL/min)	82.2 (56.6 ; 93.7)	79.2 (72.1 ; 87.3)	0.78
LDL (g/L)	1.0 (0.8 ; 1.3)	1.2 (0.9 ; 1.4)	0.27
<i>Echographie</i>			
FEVG (%)	61 (60 ; 65)	63 (60 ; 66)	0.23
HVG n(%)	13 (16.7%)	7 (12.5%)	0.5
Diamètre du sinus de l'aorte (mm)	35.8±4.6	33.7±3.8	<b>0.007</b>
Diamètre sinus aorte indexé T(mm/m)	20.6±2.4	20.0±2.2	0.1
Diamètre sinus aorte dilatée (>40mm)	16 (19.5%)	3 (5%)	<b>0.012</b>
<b>Données MAPA</b>			
Présence dipping n(%)	40 (48.8%)	50 (83.3%)	<b>&lt;0.001</b>
HTA réfractaire n(%)	31 (37.8%)	5 (8.3%)	<b>&lt;0.001</b>

Données du traitement antihypertenseur	Mauvais contrôle de la PA nocturne n=82	Bon contrôle de la PA nocturne n=60	p value
Ratio score TTT nuit/24h	0.2 (0.0 ; 0.4)	0.0 (0.0 ; 0.4)	0.48
<i>Pris sur toute la journée</i>			
Score TTT anti-HTA	3 (2 ; 4)	3 (2 ; 4)	0.067
IEC n(%)	42 (51.2%)	21 (35.0%)	0.055
ARAII n(%)	19 (23.2%)	24 (40.0%)	<b>0.031</b>
IC n(%)	67 (81.7%)	39 (65.0%)	<b>0.024</b>
BB n(%)	47 (57.3%)	31 (51.7%)	0.50
Diurétique n(%)	49 (59.8%)	42 (70.0%)	0.21
<i>Prise le matin ou le midi</i>			
Score TTT anti-HTA	3 (2 ; 4)	2 (2 ; 3)	0.067
IEC n(%)	42 (51.2%)	18 (30.0%)	<b>0.011</b>
ARAII n(%)	17 (20.7%)	24 (40.0%)	<b>0.012</b>
IC n(%)	58 (70.7%)	31 (51.7%)	<b>0.020</b>
BB n(%)	38 (46.3%)	27 (45.0%)	0.87
Diurétique n(%)	49 (59.8%)	39 (65.0%)	0.52
<i>Prise le soir</i>			
Score TTT anti-HTA	1 (0 ; 2)	0 (0 ; 1)	0.17
IEC n(%)	2 (2.4%)	5 (8.3%)	-
ARAII n(%)	3 (3.7%)	2 (3.3%)	-
IC n(%)	18 (22.0%)	13 (21.7%)	0.97
BB n(%)	23 (28%)	11 (18.3%)	0.5
Diurétique n(%)	5 (6.1%)	8 (13.3%)	0.14

*AIT, accident ischémique transitoire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ARA II, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2; AVC, accident vasculaire cérébral ; BPCO, Bronchopneumopathie chronique obstructive; CV, cardiovasculaire ; HTA, hypertension artérielle ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche; IAH, index d'apnée-hypopnée; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; LDL, low density lipoprotein ; MAPA , mesure ambulatoire de la pression artérielle; PA pression artérielle ; SAS, syndrome d'apnée du sommeil; VG, ventricule gauche.*

*\*Au moment du diagnostic du SAS.*

*\*\*Correspond au nombre de traitement antihypertenseur pris la nuit divisée par le nombre de traitement antihypertenseur pris au cours de toute la journée.*

#### IV- Facteurs influençant le diamètre du sinus de l'aorte

Le sexe, la PAD des 24 heures, les PAS et PAD nocturnes montraient une association significative avec le diamètre du sinus de l'aorte.

Les corrélations les plus fortes étaient le sexe (p<0.0001 32.6±3.7 pour les hommes et 36.2±4.2 pour les femmes) et la PAD nocturne (p<0.0001 r=0.33).

Tableau 7 : Facteurs influençant le diamètre du sinus de l'aorte (en mm)

Variables	Values	P
<b>Données démographiques</b>		
Age (année)	0.05	0.53
Sexe		
Homme	32.6±3.7	<b>&lt;0.0001</b>
Femme	36.2±4.3	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0.04	0.62
<b>Paramètres du SAS au diagnostic</b>		
Echelle d'Epworth	0.23	<b>0.049</b>
IAH (par heure)	0.05	0.60
Saturation nocturne moyenne (%)	0.02	0.85
<b>Paramètres du SAS traité</b>		
Ancienneté de l'appareillage (année)	0.09	0.35
Durée nocturne d'utilisation (heure)	-0.02	0.81
IAH résiduel (par heure)	-0.01	0.90
<b>Paramètres de l'électrocardiogramme</b>		
HVG électrique		
Oui	35.3±3.2	0.7
Non	34.8±4.4	
<b>Paramètres ETT</b>		
HVG échographique		
Oui	36.6±4.7	0.049
Non	34.5±4.2	
<b>Données biologiques</b>		
Clairance de la créatinine	-0.08	0.38
Taux de LDL	-0.15	0.12
<b>Données de la PA clinique</b>		
PAS (mmHg)	0.14	0.11
PAD (mmHg)	0.15	0.085
<b>Données de la MAPA</b>		
PAS des 24h (mmHg)	0.15	0.092
PAD des 24h (mmHg)	0.21	<b>0.014</b>
PAS diurne (mmHg)	0.08	0.34
PAD diurne (mmHg)	0.14	0.11
PAS nocturne mmHg)	0.22	<b>0.011</b>
PAD nocturne (mmHg)	0.33	<b>&lt;0.0001</b>
Présence d'un dipping>10%		
Oui	34.5±4.5	0.15
Non	35.6±4.3	
<i>Les valeurs sont la moyenne ± déviation standard pour les variables binaires ou le coefficient de corrélation pour les variables.</i>		
<i>ETT, Echographie transthoracique ; HVG, Hypertrophie ventriculaire gauche ; IAH, Index apnée hypopnée ; IMC, Indice de masse corporel ; LDL, Low density lipoprotein ; PA, pression artérielle ; PAD, Pression artérielle diastolique ; PAS, Pression artérielle diastolique ; SAS, Syndrome d'apnée du sommeil ;</i>		

En analyse multivariée, les 2 variables significatives sont : le sexe (p=0.0024) et la PA nocturne diastolique (p=0.0004).

## **V- Facteurs influençant le diamètre du sinus de l'aorte indexé à la taille**

Seuls l'âge et les PAS et PAD nocturnes montraient une association significative. La corrélation la plus forte était avec la PAD nocturne ( $p=0.004$  avec  $r=0.25$ ).

Après une analyse multivariée, 2 paramètres ressortaient significativement liés au diamètre du sinus aortique indexé sur la taille. En premier lieu nous retrouvons la PAD nocturne ( $p=0.0003$ ), ensuite l'âge ( $p=0.0029$ ).

**Tableau 8 : Facteurs influençant le diamètre du sinus de l'aorte indexé à la taille (en mm/m)**

Variables	Values	p
<b>Données démographiques</b>		
Age (année)	0.21	<b>0.014</b>
Sexe		
Homme	19.9±2.3	0.13
Femme	20.6±2.3	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0.11	0.21
<b>Paramètres du SAS au diagnostic</b>		
Echelle d'Epworth	0.17	0.16
IAH (par heure)	0.05	0.59
Saturation nocturne moyenne (%)	0.02	0.86
<b>Paramètres du SAS traité</b>		
Ancienneté de l'appareillage (année)	0.17	0.073
Durée nocturne d'utilisation (heure)	-0.05	0.06
IAH résiduel (par heure)	0.04	0.69
<b>Paramètres de l'électrocardiogramme</b>		
HVG électrique		
Oui	20.2±1.2	0.90
Non	20.3±2.3	
<b>Paramètres ETT</b>		
HVG échographique		
Oui	21.2±2.4	0.063
Non	20.1±2.3	
<b>Données biologiques</b>		
Clairance de la créatinine	-0.11	0.24
Taux de LDL	-0.14	0.14
<b>Données de la PA clinique</b>		
PAS (mmHg)	0.12	0.18
PAD (mmHg)	0.09	0.30
<b>Données de la MAPA</b>		
PAS des 24h (mmHg)	0.14	0.11
PAD des 24h (mmHg)	0.11	0.21
PAS diurne (mmHg)	0.08	0.36
PAD diurne (mmHg)	0.03	0.71
PAS nocturne (mmHg)	0.21	<b>0.017</b>
PAD nocturne (mmHg)	0.25	<b>0.004</b>
Présence d'un dipping >10%		
Oui	20.0±2.3	0.051
Non	20.9±2.3	

*Les valeurs sont la moyenne ± déviation standard pour les variables binaires ou le coefficient de corrélation pour les variables.*

*ETT, Echographie transthoracique ; HVG, Hypertrophie ventriculaire gauche ; IAH, Index apnée hypopnée ; IMC, Indice de masse corporel ; LDL, Low density lipoprotein ; PA, pression artérielle ; PAD, Pression artérielle diastolique ; PAS, Pression artérielle systolique ; SAS, Syndrome d'apnée du sommeil ;*

## DISCUSSION

Notre travail souligne la gravité de la population étudiée en termes de stratification du risque cardiovasculaire, cette population est particulière avec de nombreux facteurs de résistance à l'HTA associée au SAS comme le diabète, l'obésité et un terrain d'athérosclérose. Tous ces éléments sont souvent associés et ceci de manière indépendante.

### **I- La chronothérapie de l'HTA chez les patients présentant un SAOS**

Notre étude n'a pas permis de trouver de facteurs réellement discriminant sur le bénéfice ou l'absence de rentabilité de la chronothérapie dans le contrôle de l'HTA de cette population spécifique et à haut risque d'évènements cardiovasculaires.

Les facteurs expliquant nos résultats sont multiples, le premier facteur semble être le manque de puissance. Finalement, nous constatons que peu de patients prennent des médicaments antihypertenseurs le soir. Cela dépend de l'habitude de vie des patients, mais aussi des conseils que doivent prodiguer les médecins dans leur approche de la gestion du risque cardiovasculaire global. La pratique médicale quotidienne donne une place importante à l'observance (le fait de respecter les règles hygiéno-diététiques ou encore les modalités de prise d'un traitement), mais à notre avis, trop peu de médecins prennent en considération l'importance de l'heure de la prise du traitement médical dans leurs conseils pratiques au patient. Cela ayant pourtant déjà fait l'objet de quelques études, montrant un bénéfice important de la prise d'un traitement antihypertenseur le soir. (5–8) Il y a donc probablement un travail de fond à faire avec les médecins et les patients sur cette donnée, finalement peu connue qu'est la chronothérapie.

Notre travail faisait le constat, que les patients prenant un traitement antihypertenseur le soir étaient ceux avec des antécédents cardiovasculaires plus fréquents ( $p=0.023$ ), ceux avec un score de traitement élevé (nombre de traitements pris par jour) ( $p<0.001$ ) et donc une HTA plus résistante au traitement. Cela tend plus aux habitudes du patient qui préfère probablement prendre en prise séparée son traitement lorsque celui-ci comporte un nombre important de cachets. Peut-être pour

avoir une meilleure répartition de ceux-ci au cours de la journée. Cela constitue un frein à l'étude de la chronothérapie dans notre série, puisque les patients qui prenaient préférentiellement un traitement le soir étaient les patients qui avaient un plus grand nombre de traitements sur la journée. L'idéal aurait été d'avoir une séparation homogène de la prise le matin et la prise le soir de tout le traitement antihypertenseur. Ce genre de limite dans l'étude de la chronothérapie devra être intégré dans nos futurs travaux s'intéressant à l'influence de l'heure de prise du traitement sur le contrôle tensionnel voire sur l'optimisation du risque cardiovasculaire. Notons également que le schéma de prise des traitements diffère pour certaines classes d'antihypertenseurs. Les alpha-bloquants ou les antihypertenseurs centraux, pour des raisons de demi-vie courte sont souvent prescrits en plusieurs prises quotidiennes, par exemple l'URAPIDIL ou la RILMENIDINE, qui sont très utilisés dans notre pratique locale.

Les données de la littérature tendent à montrer l'effet favorable de la chronothérapie de l'HTA au sein de différentes populations comme chez les diabétiques, les insuffisants rénaux, ou encore avec les HTA réfractaires. (23) (24) (6) La gestion de l'hypertension artérielle reste difficile malgré un arsenal thérapeutique médicamenteux important. Outre les facteurs externes comme le SAS qui sont associés à une résistance du contrôle tensionnel, d'autres éléments simples comme l'heure de prise du traitement semblent avoir leur importance. Pour faciliter l'observance du traitement et sa persistance (prise prolongée sur le long terme), il faut éviter les schémas de prise trop compliqués pour le patient. La chronothérapie ne signifie pas de multiplier les prises de médicaments dans la journée, mais de trouver le meilleur moment de prise.

Contrairement à l'étude publiée dans la revue thorax en 2017 (30), notre population était à plus haut risque cardiovasculaire et nécessitait au-delà des thérapeutiques antihypertensives une polythérapie médicamenteuse, ce qui alourdit encore plus le quotidien du patient dans la gestion de son schéma thérapeutique. En effet, notre population a une grande prévalence de nécessité d'une polythérapie de traitements hypolipémiants (souvent pris le soir), de traitements par biguanide (avec souvent une prise le soir), et d'antiagrégant. La prescription de ces molécules accompagnant la gestion de l'hypertension artérielle, c'est-à-dire accompagnant la gestion d'une prise en charge du risque cardiovasculaire, est un frein à la proposition de prise d'un traitement antihypertenseur le soir dans cette population.

La gestion du risque cardiovasculaire nécessite au vu de son coût (en termes de santé publique) de trouver des méthodes simples et peu coûteuses pouvant aider à son optimisation. Une idée simple comme la répartition des traitements antihypertenseurs nécessite d'être évaluée dans cette population résistante aux prises en charge classiques. A la vue des données physiopathologiques qui accompagnent l'HTA du SAS et de son faible coût, la chronothérapie pourrait avoir un réel intérêt médico-économique.

## **II- Les facteurs prédictifs d'un contrôle de la PA nocturne**

L'âge n'était pas associé au contrôle de la PA nocturne. Or différentes études ont déjà montré un meilleur contrôle tensionnel chez les patients jeunes, hypertendus et traités(34)(35). Nous expliquions cette discordance, par la moyenne d'âge élevée de notre échantillon (60.7 ans) et une meilleure prise en charge de l'HTA du SAS de notre échantillon due à un billet de sélection.

Le sexe féminin était le facteur prédictif de bon contrôle de la PA le plus important ( $p=0.02$ ). Ces données allaient dans le sens de l'étude MONA LISA qui retrouvait un bon contrôle tensionnel chez 26.5% des hommes et 44.5% des femmes dans une population d'hypertendus traités dans une population plus jeune.(3) Du fait de cette proportion féminine importante (48.3%) dans le groupe présentant un bon contrôle artériel, nous retrouvons aussi une taille significativement plus petite au sein de cet échantillon.

La surcharge pondérale et l'obésité sont connues comme des facteurs de risque d'HTA et de résistance de celle-ci. Ici, nous ne retrouvons qu'une tendance d'un poids plus élevé dans le groupe de mauvais contrôle de la PA nocturne, qui pouvait encore une fois être mis en relation avec la proportion d'hommes et de femmes dans les deux groupes. Le reflet de l'importance de l'obésité sur le contrôle de PA était vu au travers du périmètre abdominal, qui était significativement associé à un mauvais contrôle tensionnel lorsqu'il était élevé.

Les différents paramètres tels que les facteurs de risque cardio vasculaire, ou les antécédents cardiovasculaires n'étaient pas associés au contrôle ou non de la PA nocturne.

Aucun lien n'était établi entre les différents paramètres du syndrome d'apnée du sommeil et le contrôle tensionnel de nuit. Les études récentes ne montrent qu'un effet modeste de la PPC sur la PA. Cet effet n'étant décrit qu'à partir d'une observance de la ventilation nocturne de 4 heures par nuit. (29) Notre échantillon avait une observance de la PPC nocturne très bonne ( $6.6 \pm 1.4$ ) du fait des critères d'inclusion. Dans cette population, le contrôle de la PA nocturne n'avait pas de lien avec la durée de l'utilisation de la ventilation nocturne.

Il existe peu de données cliniques sur l'efficacité des différentes classes des traitements antihypertenseurs chez les patients avec un SAS. Néanmoins, l'effet des différentes classes est réel dans cette population.

Devant des mécanismes physiopathologiques du SAS favorisant l'hypertension tels que l'hyperactivation sympathique ou du système rénine angiotensine à aldostérone, des théories selon lesquelles les drogues agissant sur ces systèmes comme les bêtabloquants ou les antagonistes de l'aldostérone pourraient être les meilleures options thérapeutiques chez les personnes atteintes d'un SAS sont évoquées. Pour appuyer ces théories, une étude suggère un possible meilleur effet antihypertenseur des anti-aldostérones dans le SAS sévère, comparé aux ARAI, et aux IEC (36). Une autre étude retrouvait une meilleure action des bêtabloquants sur la PAS et la PAD nocturne comparée aux inhibiteurs calciques, aux IEC et aux ARAI (37).

Notre étude ne montrait pas d'association des bêtabloquants avec un meilleur contrôle tensionnel nocturne. Les antagonistes de l'aldostérone n'étaient pas testés séparément. Par contre, les ARAI étaient liés à un meilleur contrôle tensionnel, et les inhibiteurs calciques à un moins bon contrôle de la PA. Ce qui se retranscrivait essentiellement sur la prise du matin ou du midi.

Aucun effet chronothérapeutique des différentes classes de traitements antihypertenseur n'était observé, mais nous notions que les effectifs au sein des différentes classes de traitement antihypertenseur pris le soir étaient très faibles. Cette absence d'effet chronothérapeutique était déjà évoquée avec les IEC dans l'étude CHOSA.(30)

Notre échantillon comprenait un pourcentage élevé de dilatation de la racine de l'aorte (19 cas soit 13.4%). L'HTA notamment diastolique et le SAS sont connus pour

favoriser la dilatation de la racine de l'aorte, ce qui expliquait cette importante prévalence dans notre étude. (38–40)

Notre étude retrouvait la PA nocturne comme un facteur d'augmentation du diamètre de la racine de l'aorte ( $p=0.007$ ). La dilatation de l'aorte est en rapport avec plusieurs facteurs comme l'âge et la taille.(38). Pour cela, nous avons indexé le diamètre aortique à la taille, mais le lien avec la PA nocturne n'était alors, plus retrouvé ( $p=0.1$ ).

### **III- Les facteurs prédictifs d'une dilatation de la racine de l'aorte**

Les troubles respiratoires du sommeil sont connus pour contribuer à une dilatation de l'aorte ascendante et de l'aorte abdominale. Les mécanismes expliquant le retentissement du SAS sur l'aorte sont multiples. Les premières hypothèses évoquent l'hypoxie intermittente nocturne qui provoquerait une altération de la fonction endothéliale associée à une hyperactivation du système nerveux sympathique. Ensemble, ils seraient responsables d'une augmentation du diamètre aortique. D'autres hypothèses mettent en cause les variations de pressions intrathoraciques du SAOS ou encore la labilité tensionnelle générée par le SAOS (41–43). Si toutes ces hypothèses ont été évoquées dans différentes pathologies aortiques comme la dissection ou l'anévrisme, il n'y a aucune étude à notre connaissance qui a montré le bénéfice du traitement du SAS par règles hygiéno-diététique ou par PPC sur le bénéfice de l'absence de dilatation de l'aorte. Notre étude est la première à évoquer un paramètre important à prendre en compte dans les hypothèses qui accompagnent les facteurs aggravant la pathologie aortique à savoir la persistance d'une HTA nocturne malgré un traitement bien mené sur le plan ventilatoire. Une des forces de notre étude est de s'être intéressée aux patients qui sont observant de leur PPC. La PPC est reconnue pour être efficace sur de nombreux paramètres associés au SAS : correction de l'index d'apnée-hypopnée et diminution de l'hyperactivité sympathique. Les études qui s'intéresseront à l'influence du SAS sur le remodelage de la racine aortique devront prendre en compte outre la correction des événements respiratoires, l'influence potentiellement néfaste de la persistance d'une pression artérielle diastolique nocturne élevée.

#### **IV- Les limites de l'étude**

Ce travail doit être interprété en fonction de ses limites, notamment son faible effectif et son caractère monocentrique. Si l'observance de la ventilation a été évaluée de manière objective, l'observance du traitement médical et du respect des règles hygiéno-diététiques est difficilement analysable. De même pour un travail sur la chronothérapie, l'heure exacte de prise du traitement n'a pas été recueillie. Seuls les moments de la journée ont été recueillis, alors que les heures de mesures de PA étaient standardisées.

## CONCLUSION

La chronothérapie de l'HTA est une attitude peu coûteuse et semble être appropriée chez les hypertendus en général, les diabétiques et les insuffisants rénaux. Néanmoins chez les patients atteints d'un SAS appareillé, nous n'avons à ce jour aucun argument quant à l'efficacité d'une telle pratique. Notre étude ne retrouve pas de lien entre le contrôle de la PA et la prise d'au moins un traitement antihypertenseur le soir, mais nous devons prendre en compte que les deux groupes n'étaient pas comparables en termes de risque cardiovasculaire ou de nombre de traitements pris au cours de la journée. D'autres investigations seront nécessaires pour statuer définitivement sur le sujet. De ce travail ressortait que la PAD nocturne constituait un facteur favorisant la dilatation du diamètre de la racine de l'aorte.

## Références bibliographiques

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2950–9.
2. InVS | BEH n°22 (7 juin 2011). Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000 [Internet]. [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2011/22/index.htm>
3. InVS | BEH n°49-50 (16 décembre 2008). Numéro thématique - Surveillance de l'hypertension artérielle en France [Internet]. [cited 2017 Oct 13]. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2008/49\\_50/index.htm](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2008/49_50/index.htm)
4. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013 Mar 1;41(3):523–38.
5. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010 Sep;27(8):1629–51.
6. Liu X, Liu X, Huang W, Leo S, Li Y, Liu M, et al. Evening -Versus Morning-Dosing Drug Therapy for Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension: A Systematic Review. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(5):427–40.
7. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [cited 2017 May 16]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004184.pub2/abstract>
8. Carter BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, Gryzlak BM, Eisenstein EL, Vander Weg MW. Efficacy and Safety of Nighttime Dosing of Antihypertensives: Review of the Literature and Design of a Pragmatic Clinical Trial. *J Clin Hypertens*. 2014 Feb 1;16(2):115–21.
9. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Wesseling KH, van Montfrans GA. Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1995 Jul;26(1):55–9.
10. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1315–22.
11. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987 Jun 11;316(24):1514–8.

12. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, Buyzere MLD, et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan 1;51(1):55–61.
13. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1165–73.
14. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: Novelty and Significance: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016 Apr 1;67(4):693–700.
15. Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Oct 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>
16. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. [cited 2017 Oct 12]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte)
17. NGUYEN B. De la chronobiologie à la chronothérapie antihypertensive: les notions de base de la chronobiologie et son application dans le traitement de l'hypertension artérielle. [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nancy I; 2001.
18. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Mar;3(1):119–31.
19. Claas SA, Glasser SP. Long-acting diltiazem HCL for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 May 1;6(5):765–76.
20. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy With the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Essential Hypertension: Improved Blood Pressure Control With Bedtime Dosing. *Hypertension*. 2009 Jul 1;54(1):40–6.
21. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, et al. Administration Time-Dependent Effects of Valsartan on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2003 Sep 1;42(3):283–90.
22. Morgan TO. Does It Matter When Drugs Are Taken? *Hypertension*. 2009 Jul 1;54(1):23–4.
23. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of Time of Day of Blood Pressure-Lowering Treatment on Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1270–6.

24. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, et al. Effects of Time of Day of Treatment on Ambulatory Blood Pressure Pattern of Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2005 Oct 1;46(4):1053–9.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11–66.
26. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug 1;34:70–81.
27. Calhoun DA. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010 Jun 1;12(3):189–95.
28. Destors M, Tamisier R, Galerneau L-M, Lévy P, Pepin J-L. Physiopathologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et de ses conséquences cardio-métaboliques. </data/revues/07554982/unassign/S0755498216302652/>. 2017 Jan 24;
29. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):841–58.
30. Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR, Wong KH, Cistulli PA, Arima H, et al. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Thorax*. 2017 Jun 1;72(6):550–8.
31. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Aragiannis D, Dimitriadis K, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens*. 2015 Feb 1;33(2):393–400.
32. KUTOATI Seenam. Facteurs prédictifs de bon contrôle de la pression artérielle et de dilatation de l'aorte ascendante dans une population de patients hypertendus et appareillés pour un syndrome d'apnée du sommeil [Thèse d'exercice]. [France]: Université Lille 2; 2016.
33. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):412.
34. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pécoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Feb 1;16(1):66–72.
35. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Cottel D, Bongard V, Dallongeville J, . Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: l'étude Mona Lisa. [Internet]. [cited 2017 Nov 11]. Available from: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/09/mona-lisa.pdf>

36. Ziegler MG, Milic M, Elayan H. Cardiovascular Regulation in Obstructive Sleep Apnea. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011;8(4):155–60.
37. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of Atenolol, Amlodipine, Enalapril, Hydrochlorothiazide, and Losartan for Antihypertensive Treatment in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May 1;161(5):1423–8.
38. Teixido-Tura G, Almeida ALC, Choi E-Y, Gjesdal O, Jacobs DR, Dietz HC, et al. Determinants of Aortic Root Dilatation and Reference Values Among Young Adults Over a 20-Year Period: Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2015 Jul;66(1):23–9.
39. Serizawa N, Yumino D, Takagi A, Gomita K, Kajimoto K, Tsurumi Y, et al. Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2;52(10):885–6.
40. Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of aortic root dimension in persons  $\geq 65$  years of age in predicting heart failure, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality and acute myocardial infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006 Jan 15;97(2):270–5.
41. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007 May;131(5):1379–86.
42. Baguet J-P, Minville C, Tamié R, Roche F, Barone-Rochette G, Ormezzano O, et al. Increased aortic root size is associated with nocturnal hypoxia and diastolic blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2011 Nov 1;34(11):1605–7.
43. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens*. 2006 Mar;24(3):573–80.

**AUTEUR : Nom :** NGANOU KOUTOUZI

**Prénom :** Thomas

**Date de Soutenance :** 27 novembre 2017

**Titre de la Thèse :** Influence du moment de la prise du traitement antihypertenseur sur la pression artérielle dans une population de patients hypertendus et appareillés pour un syndrome d'apnée du sommeil.

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** Médecine générale

**DES + spécialité :** Médecine générale

**Mots-clés :** hypertension artérielle, syndrome d'apnée du sommeil, chronothérapie.

**Résumé :**

**Contexte :** Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est le premier facteur de résistance de l'hypertension artérielle (HTA). Certaines données évoquent les effets de la chronothérapie (moment de prise du traitement antihypertenseur) sur le contrôle tensionnel. La chronothérapie de l'HTA au sein d'une population d'hypertendus présentant un SAS appareillé a été peu étudiée.

**Méthode :** Etude monocentrique prospective, sur des patients hypertendus et ventilés pour un SAS, ayant bénéficié d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (PA) au CHRU de Lille. Nous avons étudié l'influence de la prise d'au moins un traitement antihypertenseur le soir sur le contrôle tensionnel. Pour cela, nous avons divisé notre échantillon en 2 groupes, selon le critère d'une prise ou non d'un traitement antihypertenseur le soir. Secondairement, nous nous sommes intéressés aux paramètres associés à un bon contrôle de la PA nocturne.

**Résultats :** 142 patients étaient inclus, dont 48 femmes (33,8%). L'âge médian était de 62ans [54-68]. L'indice de masse corporel médian était de 32.7kg/m<sup>2</sup> [29.5-36.3]. Il y avait 58 diabétiques (40.8%) et 36 HTA réfractaires (25.4%). L'IAH médian au diagnostic du SAS était de 40.2/heure [31-56]. 75 patients (52.8%) prenaient au moins un traitement antihypertenseur au soir. Les 2 groupes n'étaient pas comparables. Ainsi chez les patients prenant au moins un traitement antihypertenseur au soir, nous observons une présence d'au moins un antécédent cardiovasculaire plus fréquente (p=0.023), une clairance de la créatinine plus faible (p=0.027) et un nombre total de traitements antihypertenseurs pris chaque jour plus élevé (p<0.001). Nous ne retrouvons pas de différence du contrôle tensionnel entre les deux groupes. 60 patients (42.3%) présentaient un bon contrôle de la PA nocturne. Le contrôle de la PA nocturne était meilleur chez les femmes (p=0.002), les personnes avec un périmètre abdominal moindre (p=0.029), ou encore celles prenant un ARA II (p=0.031). Un mauvais contrôle tensionnel était associé à la prise d'inhibiteur calcique (p=0.024). Nous notons un lien entre le diamètre du sinus de l'aorte et le contrôle de la PA nocturne (p=0.007).

**Conclusion :** La prise d'un traitement antihypertenseur le soir ne semble pas influencer sur le contrôle tensionnel dans notre population. Dans le cadre du SAS ventilé, les paramètres influant sur la résistance de l'HTA et de la PA nocturne sont multiples et nécessitent davantage d'investigations.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Monsieur le Docteur Luc DAUCHET

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Monsieur le Docteur Pascal DELSART