Étude des anomalies structurales et fonctionnelles cardiovasculaires chez 130 patients porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Marie Nadra

▶ **To cite this version:**

Marie Nadra. Étude des anomalies structurales et fonctionnelles cardiovasculaires chez 130 patients porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631508

HAL Id: dumas-00631508

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631508

Submitted on 12 Oct 2011

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2009 N°

Etude des anomalies structurales et fonctionnelles cardiovasculaires chez 130 patients porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Marie NADRA

Née le 26 avril 1981 en Avignon

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble

Le 03 juillet 2009

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jacques MACHECOURT, président du jury

Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO

Monsieur le Professeur Jean-Louis PEPIN

Monsieur le Professeur Jean-Philippe BAGUET, directeur de thèse

Monsieur le Docteur Rodios DIMITRIOU

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques MACHECOURT,

Vous nous faîtes l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail,

Veuillez trouver l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude pour votre confiance et votre enseignement de grande qualité.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO,

Nous vous remercions pour votre enseignement et votre grande accessibilité. Soyez assuré de notre admiration et de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Louis PEPIN,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail en tant qu'expert dans le domaine des troubles respiratoires du sommeil. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur BAGUET,

Je te remercie de ton aide, de ta grande disponibilité, et des précieux conseils que tu as pu me donner au cours de ce travail et tout au long de mon internat. C'est un grand plaisir de travailler avec toi et d'apprendre à tes côtés.

Monsieur le Dr Dimitriou,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Soyez assuré que je suis fière et heureuse de poursuivre mon chemin dans votre service, et vous suis reconnaissante de la confiance que vous m'accordez.

A mes parents qui m'ont soutenue tout au long de ces années. Soyez fiers du chemin que vous m'avez aidé à prendre et à parcourir. Je vous serai éternellement reconnaissante de ce que vous avez fait pour moi.

A mamounette, qui a toujours été là pour moi.
Sois certaine que je serai toujours là pour toi.

A mon frère Marco, pour sa patience et son humour …

A Valérie, qui a tracé le chemin devant moi, et m'a évité bien des embûches.

A Mickaël, pour son soutien informatique et son extrême gentillesse.

A Isabelle et Domitille, pour leurs précieux conseils et les soirées F & F.

A tous mes amis, pour les bons moments partagés et leur soutien dans les épreuves :
Aux deux acolytes de la place Hubert Dubedout, Mathieu et Maxime, pour m'avoir guidée dans mes premiers pas de Grenobloise,
A Isabelle R., pour son appui précieux dans une passe difficile,
Aux aventuriers du Venezuela et à Javier, pour le goût d'une liberté nouvelle,
Au cousin Hub' pour ses mots réconfortants et toujours pleins d'humour,
A O4, pour un festival inoubliable,
Aux petites Antilles pour cette belle parenthèse hors du temps,
Aux poulettes d'Annecy pour les soirées inoubliables et un retour tout en douceur et en amitié,
A Moumou, mon co-interne de choc pendant un semestre de choc,
Et à Pauline, mon amie de toujours.

A toutes les équipes médicales et paramédicales avec lesquelles j'ai travaillé, particulièrement l'équipe de néphrologie, les équipes de cardiologies de Grenoble et d'Annecy, ainsi que l'équipe de médecine vasculaire qui m'a permis d'achever tranquillement ce travail.

SOMMAIRE

1. Liste des abréviations…… 8

2. Introduction…… 9

3. Matériel et méthodes…….. 12

3.1. Schéma de l'étude ……12
3.2. Population étudiée ……12
3.3. Critères de non inclusion…….. 12
3.4. Critères d'exclusion …….. 12
3.5. Aspects éthiques …….. 13
3.6. Paramètres d'évaluation …….. 13
3.6.1. Paramètres d'évaluation cliniques et ECG …….. 13
3.6.2. Mesure ambulatoire de la pression artérielle …… 14
3.6.3. Polysomnographie …….. 15
3.6.4. Echographie doppler cardiaque…… ……... 16
3.6.5. Evaluation des propriétés structurales des artères carotides …….. 17
3.6.6. Mesure de la vitesse de l'onde de pouls …….. 18
3.6.7. Paramètres biologiques …….. 19
3.6.8. Analyses statistiques ……... 19

4. Résultats …… 20

4.1. Caractéristiques générales…….. 20
4.2. Paramètres tensionnels …….. 21
4.3. Paramètres échographiques cardiaques …….. 23
4.4. Paramètres artériels structuraux et fonctionnels …… 26
4.5. Retentissement cardiovasculaire selon la saturation moyenne en oxygène …… 29

5. Discussion …….. 31

5.1. Paramètres tensionnels …… 31
5.2. Paramètres artériels structuraux et fonctionnels …….. 34
5.3. Paramètres échographiques cardiaques ……... 38
5.4. Limites de l'étude…… 42
5.5. Conclusion…….. 42

Conclusion …….. 43

Références bibliographiques …… 45

1. LISTE DES ABREVIATIONS

AO : Racine aortique
AVC : Accident vasculaire cérébral
CP : Carotide primitive
CRP : C-réactive protéine
ECG : Electrocardiogramme
HTA : Hypertension artérielle
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
HVG ind 2,7 : Hypertrophie ventriculaire gauche selon la masse ventriculaire gauche indexée à la taille élevée à la puissance 2,7
EIM : Epaisseur intima-média
EPR : Epaisseur pariétale relative
FC : Fréquence cardiaque
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
IAH : Index apnées-hypopnées
IDM : Infarctus du myocarde
IMC : Indice de masse corporelle
IMVG : Index de masse ventriculaire gauche
MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MVG : Masse ventriculaire gauche
MVG ind 2,7: Masse ventriculaire gauche indexée à la taille élevée à la puissance 2,7
OG : Oreillette gauche
PA : Pression artérielle
PAD : Pression artérielle diastolique
PAM : Pression artérielle moyenne
PAS : Pression artérielle systolique
PP : Pression artérielle pulsée
PPC : Pression positive continue
PPd : Epaisseur télédiastolique de la paroi postérieure du ventricule gauche
SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SaO2 : Saturation nocturne en oxygène
SIVd : Epaisseur télédiastolique du septum interventriculaire
T < 90% : Pourcentage de temps de sommeil passé avec une saturation en oxygène < 90%
TG : Taux de triglycérides (g/l)
VG : Ventricule gauche

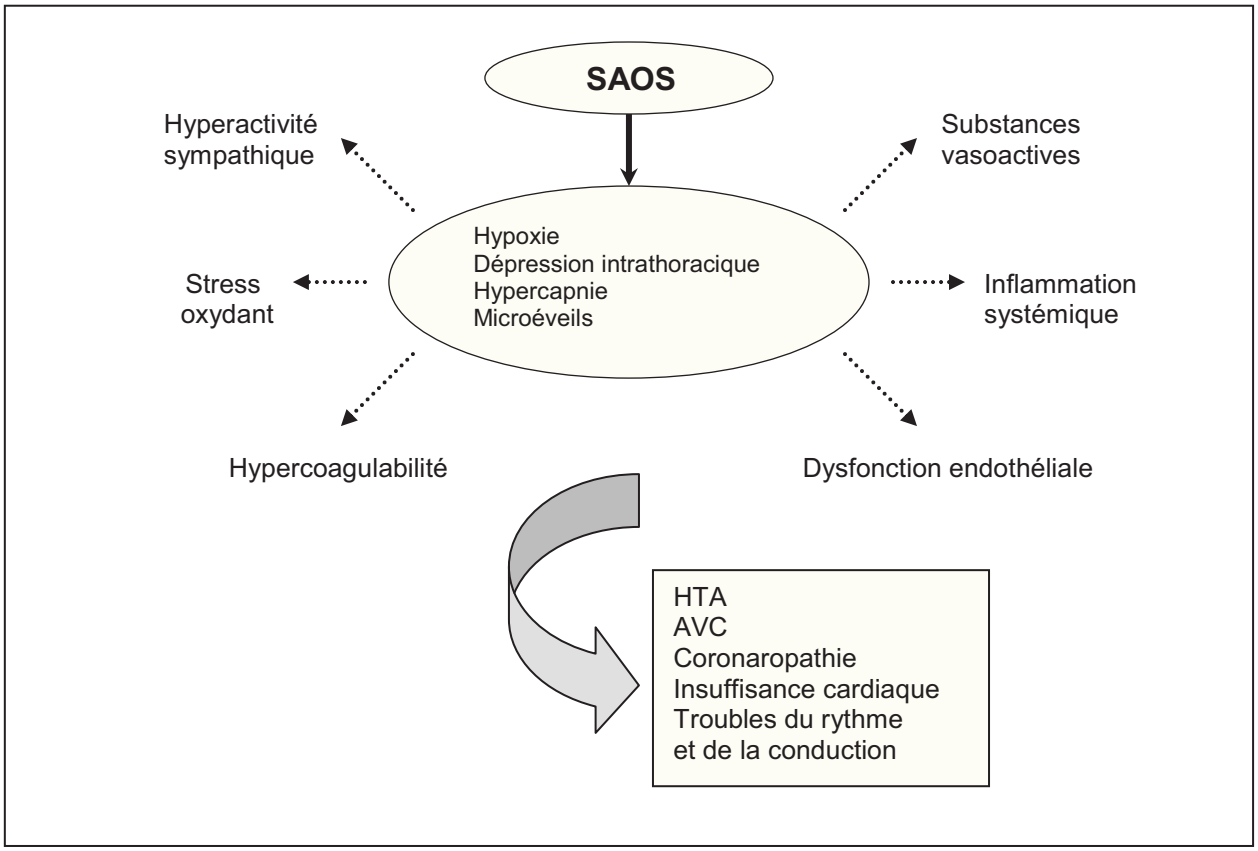
2. INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente et sous diagnostiquée [1], affectant environ 5% des adultes d'âge moyen, principalement les hommes [2]. Il est défini comme des épisodes récurrents, au cours du sommeil, de collapsus pharyngés plus ou moins complets. En découlent des épisodes d'apnées et/ou d'hypopnées répétés, avec plusieurs effets directs et immédiats :

- Désaturation en oxygène (hypoxie),
- Hypercapnie,
- Survenue de micro éveils,
- Augmentation des efforts inspiratoires avec modification des pressions intrathoraciques.

Différents mécanismes physiopathologiques sont alors mis en jeu, de façon chronique : activation sympathique [3-5], sécrétion de substances vaso actives telles que l'endothéline ou l'aldostérone [6, 7], stress oxydant [8-10], inflammation systémique [11-13], dysfonction endothéliale [14, 15], état d'hypercoagulabilité [16, 17].

Figure 1. Modifications physiopathologiques et conséquences cardiovasculaires du SAOS



A partir de ces mécanismes intermédiaires d'adaptation, nous savons aujourd'hui que le SAOS est étroitement associé à une morbi mortalité cardiovasculaire accrue [18, 19] : hypertension artérielle (HTA) [20-23], maladie coronarienne [24, 25], accidents vasculaires cérébraux (AVC) [26-28], insuffisance cardiaque [29, 30], et troubles du rythme ou de la conduction cardiaque [31-33].

Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'athérosclérose dans le SAOS. Il est désormais possible d'évaluer ce processus athérosclérotique, à un stade précoce et infraclinique, par l'étude de paramètres artériels structurels tels que l'épaisseur intima-média (EIM) et l'existence de plaques athéromateuses en particulier carotidiennes, ou de paramètres fonctionnels tels que la vitesse de l'onde de pouls (VOP) et la PA pulsée (PP).

La VOP a été largement investiguée au cours des dernières années. Cette technique rapide, non invasive, sensible et reproductible [34], permet d'étudier de façon fiable les propriétés élastiques des grosses artères, notamment de l'aorte (VOP carotido-fémorale). La VOP, au-delà de bien d'autres paramètres, est un reflet de la rigidité artérielle [35, 36]. Son augmentation est un marqueur précoce et indépendant d'athérosclérose [37, 38], de morbi mortalité cardiovasculaire [39-41], notamment coronarienne et cérébrale [42-44].

Par ailleurs, nous savons que le SAOS est associé à une prévalence accrue d'AVC [26-28]. Le lien physiopathologique entre SAOS et AVC n'est pas univoque, mais semble tenir à un phénomène athérosclérotique des artères cérébrales, dont le stade précoce peut être évalué par l'EIM carotidienne [45]. Sa mesure, par technique ultrasonore, est parfaitement corrélée aux mesures anatomiques [46]. Une augmentation de l'EIM est associée à un risque accru d'évènements cardiovasculaires, notamment coronariens ou cérébraux, même après ajustement pour les autres facteurs de risque vasculaires [47, 48]. L'EIM est d'ailleurs utilisée comme critère primaire dans de larges essais cliniques, afin évaluer l'efficacité de certains traitements à visée cardiovasculaire [49, 50].

Les propriétés des grosses artères jouent par ailleurs un rôle déterminant dans la structure et la fonction cardiaque. L'augmentation de la rigidité artérielle contribue, de façon indépendante à la PA, à accroître la post charge du ventricule gauche (VG), et à favoriser ainsi l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) [51-53].

Plusieurs études ont révélé une association entre SAOS, HVG [54-57] et dysfonction diastolique du VG [58-60]. De même, un certain nombre d'études se sont intéressées aux modifications structurales et fonctionnelles des grosses artères dans le SAOS, rapportant pour la majorité une augmentation de la VOP et de l'EIM [61-68]. Mais le lien qui unit le SAOS à ces différentes anomalies cardiaques ou vasculaires reste équivoque, du fait de facteurs confondants fréquents. Les classiques facteurs de risque cardiovasculaires, particulièrement l'obésité, l'HTA, et le diabète, sont en effet souvent associés au SAOS, ce qui rend plus difficile l'évaluation de l'impact direct de ce dernier sur le système cardiovasculaire.

Le but de notre étude sera donc d'évaluer, sur un large échantillon de patients nouvellement diagnostiqués pour un SAOS (modéré à sévère) et non traités, sans pathologie cardiovasculaire connue ni traitement vasoactif, les modifications structurales (EIM et plaques carotidiennes), et fonctionnelles (VOP, PP) artérielles, à ce stade débutant de la maladie. Nous étudierons également le retentissement cardiaque infraclinique du SAOS, en terme de remodelage et de dysfonction diastolique du VG. Nous évaluerons l'impact du SAOS sur chacun des paramètres cardiaques ou vasculaires, selon sa sévérité, et les relations de ces différents paramètres entre eux. Aucune étude à ce jour n'a, à notre connaissance, analysé l'ensemble de ces paramètres dans le SAOS, en fonction de la sévérité et à un stade si précoce de la maladie.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, physiopathologique, ouverte avec bénéfice individuel direct attendu pour le patient (évaluation de la sévérité du SAOS et du retentissement cardiovasculaire de ce dernier).

3.2. Population étudiée

130 patients des deux sexes (109 hommes), d'âge moyen 49 +/- 10 ans, ont été adressés au laboratoire du sommeil du CHU de Grenoble pour des symptômes évoquant un SAOS. Ils ont été inclus de manière successive, entre novembre 2001 et juillet 2007. Chacun d'entre eux a été recruté dans ce laboratoire, et le diagnostic de SAOS a été établi par une polysomnographie ou par une polygraphie de ventilation.

3.3. Critères de non inclusion :

- HTA connue du médecin traitant ou du patient, traitement anti hypertenseur, HTA secondaire
- Diabète connu ou traitement anti diabétique
- Pathologie intervenant sur la régulation de la PA (insuffisance cardiaque, transplantation cardiaque ou rénale, maladie de parkinson)
- Antécédent de fibrillation auriculaire, extrasystolie fréquente (> 10 / min)
- Traitement préalable par pression positive continue (PPC), chirurgie maxillo faciale ou orthèse d'avancement mandibulaire
- Travail de nuit
- Majeur protégé par la loi (art L 1121-8) ou personne privée de liberté (art L 1121-6)

3.4. Critères d'exclusion

235 patients étaient initialement inclus dans l'étude. Pour notre travail de thèse, ont été exclus tous les patients diabétiques (glycémie > 7,0 mmol / L) et les patients pour lesquels la MAPA était non valide. Au total, 130 patients ont été retenus.

3.5. Aspects éthiques

L'approbation du comité éthique local a été obtenue (CPPRB de Grenoble) le 12/09/2001. Aucun des patients n'a reçu de compensation pour sa participation à l'étude, et tous ont donné leur consentement éclairé.

3.6. Paramètres d'évaluation

3.6.1. Paramètres d'évaluation cliniques et ECG

Chaque patient a été interrogé sur ses antécédents personnels et familiaux, ainsi que sur l'existence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire tels qu'HTA, diabète, tabagisme (actif ou sevré), dyslipidémie, hérédité cardiovasculaire, ainsi que sur son traitement habituel.

Outre un examen clinique cardiovasculaire complet, réalisé lors de la visite d'inclusion, le poids et la taille de chaque sujet ont été mesurés.

La PA clinique a été mesurée en position assise, après un repos de cinq minutes au moins, par un sphygmomanomètre à mercure. En accord avec les recommandations des Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie [69], trois mesures ont été faites à une minute d'intervalle, et ce à deux reprises (deux jours consécutifs), puis moyennées. Les paramètres cliniques suivants ont été évalués : PA systolique (PAS), PA diastolique (PAD), PA moyenne (PAM), PP (PP = PAS – PAD). La PP est augmentée si elle est supérieure à 65 mmHg.

L'HTA clinique est définie par une PAS ≥ 140 mmHg et /ou une PAD ≥ 90 mmHg, lors de deux jours consécutifs de mesure, et classée selon les trois catégories suivantes :

- HTA grade 1 si 140 ≤ PAS ≤ 159 mmHg et/ou 90 ≤ PAD ≤ 99mmHg
- HTA grade 2 si 160 ≤ PAS ≤ 179 mmHg et/ou 100 ≤ PAD ≤ 109 mmHg
- HTA grade 3 si PAS ≥ 180 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg.

La fréquence cardiaque (FC) a été mesurée manuellement par la prise du pouls, sur 30 secondes, après la troisième mesure de la PA.

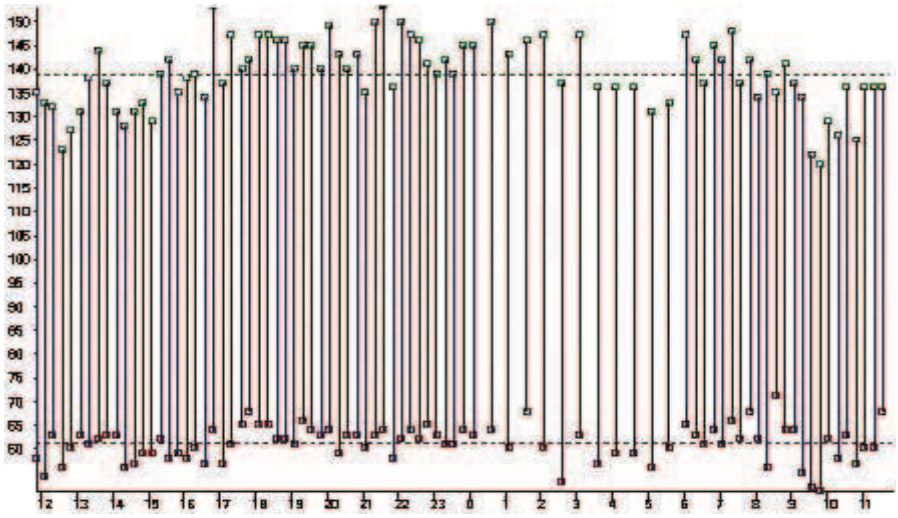
Un ECG 12 dérivations comprenant au moins trois cycles cardiaques a également été réalisé pour chaque patient.

3.6.2. Mesure ambulatoire de la pression artérielle

La mesure ambulatoire de la PA (MAPA) a été réalisée grâce à un appareil Spacelabs 902007 ® (Spacelabs international, Redmond, Washington, USA), sur 24 heures, au rythme d'une mesure toutes les 15 minutes. Les patients doivent mener, pendant l'enregistrement, l'activité la plus proche de leur activité « habituelle ». Il leur est demandé de consigner, sur une fiche, les principales activités au cours des 24h d'enregistrement. L'enregistrement, pour être validé, doit répondre aux critères suivants :

- Pose de l'appareil entre 8H30 et 10H30
- Etalonnage correct de l'appareil
- Taille du brassard adapté à la circonférence brachiale
- Enregistrement de 24 tranches horaires avec au plus 2 tranches horaires manquantes
- Nombre de mesures valides > 48

Figure 2. Mesure ambulatoire de la pression artérielle.



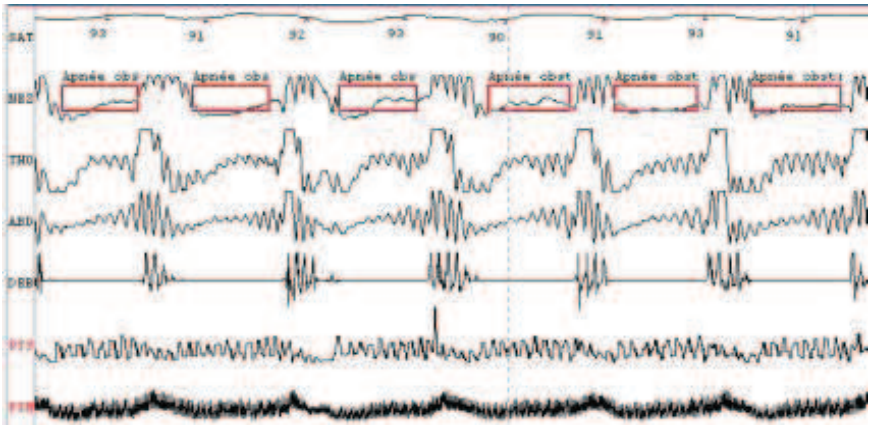
Les paramètres suivants ont été étudiés : moyenne des PAS, PAD, PAM, PP et FC sur 24h, diurne (7h00 à 22h00), et nocturne (22h00 à 07h00). Les valeurs de PAS > 260 mmHg et/ou < 70 mmHg, et de PAD > 135 mmHg et/ou < 40 mmHg ont été systématiquement éliminées.

L'HTA diurne est définie par une PAS diurne moyenne ≥ 135 mmHg, et/ou une PAD diurne moyenne ≥ 85 mmHg, l'HTA nocturne, par une PAS nocturne moyenne ≥ 120 mmHg, et/ou une PAD nocturne moyenne ≥ 70 mmHg, en accord avec les recommandations de l'ESH-ESC [69]. Le profil « non dipper » est défini par une chute de la PA au cours de la nuit ≤ 10% [70].

3.6.3. Polysomnographie

94 sujets ont bénéficié d'une polysomnographie complète, comprenant un électroencéphalogramme continu (C3/A2– C4/A1 – Cz/01 en accord avec le Système International de positionnement des électrodes), un électro-oculogramme (droit et gauche), un électromyogramme, et un électrocardiogramme (tracé V2). Le flux respiratoire a été mesuré grâce à un capteur de pression nasal, associé à deux capteurs thermiques, buccal et nasal. Les mouvements respiratoires ont été enregistrés grâce à deux bandes manométriques abdominale et thoracique. Un signal supplémentaire d'effort respiratoire a été enregistré. La saturation nocturne en oxygène (SaO2) a été mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls (Biox-Ohmeda 3700 ®, Ohmeda, Liberty Corner, New Jersey, USA). Les 36 autres patients n'ont pas eu d'enregistrement de leur sommeil mais une simple polygraphie de ventilation.

Figure 3. Enregistrement polysomnographique.



Une apnée est définie comme un arrêt complet du flux respiratoire ≥ 10 secondes, et une hypopnée, comme une réduction ≥ 50% du signal de pression nasale, ou une diminution entre 30 et 50% associée à une désaturation ≥ 3%, ou à un micro éveil ≥ 10 secondes sur l'EEG. L'index d'apnées-hypopnées (IAH) est défini comme le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil. Le SAOS est défini par un IAH ≥ 15 / h. Sa sévérité peut être estimée par l'IAH : SAOS léger (15 < IAH < 30 /h), modéré (30 < IAH < 50/h), ou sévère (IAH >50 /h). Les autres paramètres de sévérité du SAOS sont les SaO2 moyenne et minimale, ainsi que le pourcentage de temps de sommeil passé avec une saturation en oxygène < 90% (T< 90%).

3.6.4. Echographie doppler cardiaque

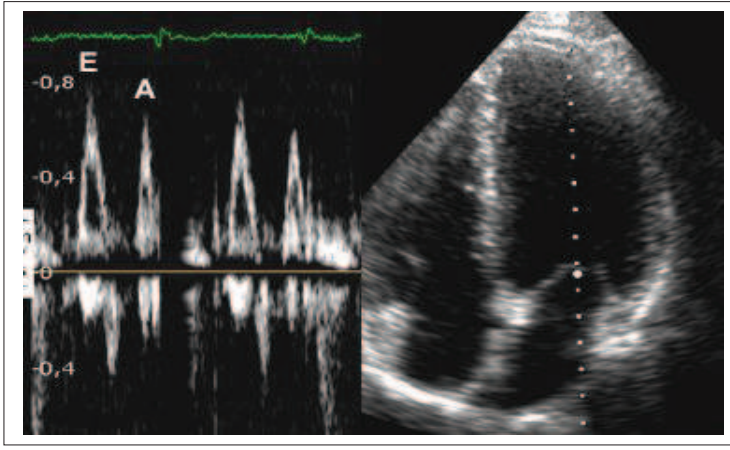
Une échographie cardiaque transthoracique a été réalisée chez chaque sujet, en décubitus latéral gauche, à l'aide d'un appareil HP Sonos 2500 ® (Hewlett-Packard, Santa Clara, Californie, USA) équipé d'une sonde 2,5 MHz.

Les mesures réalisées en mode TM, en incidence parasternale gauche grand axe, sur cinq cycles consécutifs, sont les suivantes : diamètre télédiastolique de la racine aortique (AO), diamètre télésystolique de l'oreillette gauche (OG), épaisseur télédiastolique du septum interventriculaire (SIVd), diamètre télédiastolique du VG (DTDVG), diamètre télésystolique du VG (DTSVG), épaisseur télédiastolique de la paroi postérieure du VG (PPVGd). Les volumes télédiastolique et télésystolique du VG (VTDVG et VTSVG), calculés mathématiquement, ont permis d'estimer, la fraction d'éjection du VG selon la formule de Teicholz (FEVG = (VTDVG – VTSVG) / VTDVG)). La masse du ventricule gauche (MVG) a été calculée selon la convention de Penn par la formule de Devereux [71], puis rapportée d'une part à la surface corporelle (IMVG) et d'autre part à la taille élevée à la puissance 2,7 (MVGind2,7), plus fiable chez les sujets obèses [72]. Le calcul de l'épaisseur pariétale relative (EPR = 2 x PPVGd / DTDVG), permet de déterminer la géométrie ventriculaire : normale, remodelage concentrique si l'IMVG est normal, HVG excentrique ou concentrique [73].

A noter, l'ensemble de ces mesures ont été réalisées pour 116 de nos 130 patients, à l'exception du diamètre de l'OG et de l'aorte, mesurés respectivement chez 126 et 127 patients.

Enfin, par voie apicale 4 cavités, un enregistrement du flux mitral a été réalisé en doppler pulsé (chez 126 patients). Le rapport E/A est établi à partir de la vélocité maximale des ondes de remplissage protodiastolique et télédiastolique du VG, respectivement E et A. La distinction entre un doppler mitral normal et un doppler mitral pseudonormal est faite grâce à la manœuvre de Vasalva et à la mesure du temps de décélération mitral.

Figure 4. Doppler pulsé mitral.

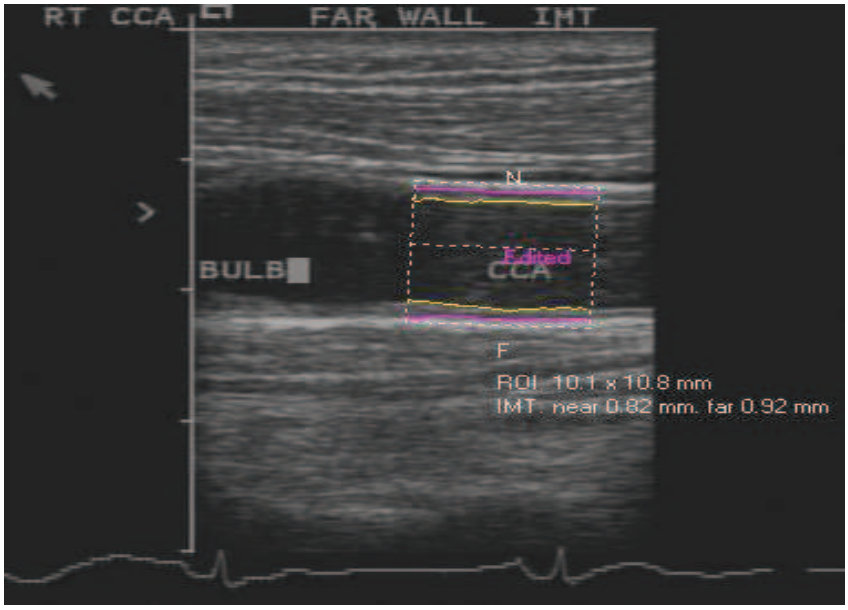


3.6.5. Evaluation des propriétés structurales des artères carotides

Les deux artères CP ont été successivement étudiées par un examen échographique (en position semi assise, tête tournée à 45° du côté opposé), en mode bidimensionnel (HP Sonos 2500 ® ; Hewlett-Packard, Santa Clara, Californie, USA), au moyen d'une sonde sectorielle de 7,5 MHz, avec une résolution axiale et latérale de 0,15 mm.

Des coupes longitudinales des deux CP sont acquises, en télédiastole, au moyen d'un zoom sur une zone de 20 mm de long, libre d'athérome, située entre 10 et 30 mm en amont de la bifurcation carotidienne, avec une incidence permettant la meilleure qualité d'image possible. Les images sont stockées et traitées par un logiciel automatique d'analyse d'images échographiques spécifique et validé (Laboratoire TIMC, CHU de Grenoble).

Figure 5. Mesure de l'EIM carotidienne.



L'EIM du mur postérieur est définie comme la distance séparant l'interface sang-intima de l'interface média-adventice. La valeur d'EIM est la moyenne des EIM droite et gauche. Une hypertrophie de la paroi carotidienne est définie comme une EIM de la CP > 8 mm, du côté droit ou gauche. Le diamètre endoluminal est défini comme la distance séparant les deux interfaces sang/intima, des parois antérieure et postérieure de l'artère CP. Une plaque carotidienne est définie comme une structure échogène débordant dans la lumière, de façon localisée et distincte de la paroi, associée à une EIM au moins 50 % supérieure à celle des sites voisins.

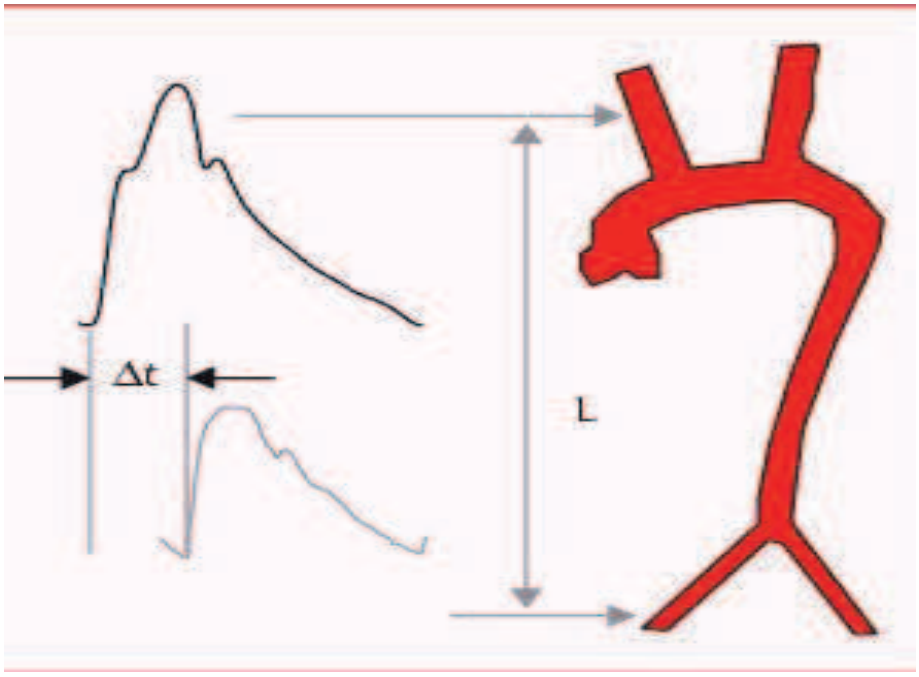
3.6.6. Mesure de la vitesse de l'onde de pouls

La rigidité aortique a été évaluée de façon non invasive par la détermination de la vitesse de l'onde de pouls carotido fémoral (VOP). Celle-ci est mesurée en position allongée après un repos de 10 minutes.

Deux capteurs de pression de type Millar Mikro Tip ® (Modèle SPT30, Millar Instrument), sont placés simultanément sur la peau en regard des artères CP et fémorale commune droites. Chaque capteur enregistre l'onde de pression sous-jacente. Les données sont analysées et stockées grâce à un logiciel spécifique (Complior ®). Le temps de transit séparant le pied de l'onde carotidienne de celui de l'onde fémorale est calculé de façon automatique et moyenné sur 10 cycles.

La VOP est définie par le rapport entre la distance séparant les deux capteurs (mesurée par un mètre ruban), et le temps de transit carotido-fémoral. Elle est augmentée au-delà de 12 m/s.

Figure 6. Mesure de la VOP.



VOP = vitesse de l'onde de pouls ; L = distance carotido fémorale ;
ΔT = temps de transit carotido-fémoral.

3.6.7. Paramètres biologiques

Un prélèvement sanguin réalisé à jeun a permis d'analyser les paramètres suivants (laboratoires de biologie du CHU de Grenoble, colorimétrie enzymatique ou cinétique) :

- Cholestérol total (N : 1,79 – 2,73 g/l), triglycérides (N : 0,56 – 2,28 g/l), HDL cholestérol (N : 0,39 – 0,69 g/l), LDL cholestérol selon la formule de Friedewald (N : 1,01 – 1,81 g/l),
- Glycémie (N 3,8 – 5,5 mmol/l),
- Créatininémie (N : 65-115 µmol/l), clearance selon la formule de Cockroft (N : 60-100 ml/min)

3.6.8. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été menées grâce au logiciel SPSS ® (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Les variables continues sont exprimées par leur moyenne +/- écart type, et les variables discontinues, sous la forme de valeur absolue et de pourcentage.

Les comparaisons des données entres les groupes de patients sont effectuées pour les variables continues à l'aide d'un t-test de Student pour séries paramétriques, ou d'un test non paramétrique de Mann-Whitney en cas de distribution non normale, et pour les variables discontinues à l'aide d'un test du $\chi 2$.

L'étude des corrélations univariées a été réalisée à l'aide du test de Pearson. Les analyses multivariées sont faites par régression linéaire pas à pas.

Pour l'ensemble de l'étude statistique, une valeur de $p < 0,05$ est retenue comme seuil de significativité. Nous avons choisi de faire apparaître dans les tableaux toutes les valeurs de p inférieures à 0,20.

4. RESULTATS

Nous présentons ici les résultats concernant les 130 patients inclus dans l'étude. Nous avons réparti les sujets en deux groupes, selon la sévérité du SAOS (médiane d'IAH) :

- Groupe A = IAH < 37 / h (n = 65)
- Groupe B = IAH > 37 / h (n = 65)

4.1. Caractéristiques générales

Le tableau 1 présente les caractéristiques générales, biologiques et respiratoires de la population étudiée. L'âge moyen est de 49 +/- 10 ans, 84% des patients sont de sexe masculin. L'IMC moyen est de 26,5 kg/m², 73 patients (56%) sont en surpoids et 15 (11,5%) sont obèses. 20% des patients sont tabagiques actifs. 10 patients (7,5%) sont dyslipidémiques (traités). Les deux groupes sont comparables pour l'âge, le sexe et l'ensemble des paramètres biologiques. L'IMC est plus élevé dans le groupe B. En dehors de la SaO2 moyenne, tous les paramètres respiratoires sont plus péjoratifs dans le groupe B.

Tableau 1. Paramètres généraux, biologiques et respiratoires dans la population globale et dans les deux groupes selon la médiane d'IAH.

	TOTAL *n = 130*	GROUPE A *IAH < 37, n = 65*	GROUPE B *IAH > 37, n = 65*	*p*
Age (années)	49 ± 10	48 ± 10	49 ± 10	NS
Sexe (% hommes)	84	80	88	NS
IMC (kg/m²)	26,5 ± 3	25,6 ± 3	27,5 ± 3,5	**0,001**
Tabagisme actif (N, %)	26 (20 %)	14 (21%)	12 (18%)	NS
Cholestérol total (g/l)	2 ± 0.4	2,1± 0,4	2 ± 0,3	NS
LDL cholestérol (g/l)	1,25 ± 0.4	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	NS
HDL cholestérol (g/l)	0,6 ± 0,15	0,6 ± 0,15	0,6 ± 0,15	NS
Triglycérides (g/l)	1 ± 0,50	1 ± 0,3	1,1± 0,6	0,09
Glycémie (mmol/l)	5 ± 0,7	5 ± 0,8	5 ± 0,5	NS
Créatininémie (µmol/l)	88 ± 13	89± 15	86 ± 12	NS
IAH (/h)	40 ± 17	28 ± 7	53 ± 14	**< 0,0001**
Index de micro éveils (/h)	35 ± 14	29 ± 9	42 ± 15	**< 0,0001**
SaO2 moyenne (%)	93,5 ± 1.8	94 ± 1,6	93 ± 2	NS
SaO2 minimale (%)	84 ± 6	85,5 ± 5	82,6 ± 7	**0,006**
T < 90% (%)	5,7 ± 11.5	3,5 ± 10	8 ± 13	**0,03**

IAH = index apnées-hypopnées ; SaO2 =saturation en oxygène nocturne ; T< 90% = pourcentage de temps passé avec une SaO2 <90% ; NS = non significatif ; Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

4.2. Paramètres tensionnels

Les paramètres tensionnels sont répertoriés dans les tableaux 2 à 4. La PAS clinique est en moyenne à 131 +/- 16 mmHg, la PAD clinique à 86 +/- 10 mmHg et la PP clinique à 45 +/- 11 mmHg. Il n'existe aucune différence significative entre les groupes pour les paramètres tensionnels et la FC, mesurés cliniquement ou en MAPA (Tableau 2). Les patients dont l'IAH est supérieur à 30/h présentent une PP nocturne significativement plus élevée que les patients moins sévèrement atteints (p = 0,033).

Tableau 2. Paramètres tensionnels dans la population globale et dans les deux groupes selon la médiane d'IAH.

	TOTAL *n = 130*	GROUPE A *IAH < 37, n = 65*	GROUPE B *IAH > 37, n = 65*	p
PAS clinique (mmHg)	131 ± 16	131 ± 18	132 ± 14	NS
PAD clinique (mmHg)	86 ± 10	85 ± 11	87 ± 10	NS
PP clinique (mmHg)	45 ± 11	46 ± 12	44 ± 10	NS
FC clinique (bpm)	65 ± 10	65 ± 10	64 ± 10	NS
PAS 24h (mmHg)	123 ± 13	122 ± 12	124 ± 14	NS
PAD 24h (mmHg)	80 ± 7,5	80 ± 7	80 ± 8	NS
PP 24h (mmHg)	43 ± 9	42 ± 8	42 ± 9	NS
PAS jour (mmHg)	128 ± 14	127 ± 13	128 ± 15	NS
PAD jour (mmHg)	84 ± 8	84 ± 7	83 ± 9	NS
PP jour (mmHg)	44 ± 9	43 ± 9	45 ± 10	NS
PAS nuit (mmHg)	113 ± 12	111 ± 12	114 ± 13	NS
PAD nuit (mmHg)	72 ± 8	71 ± 8	73 ± 8	NS
PP nuit (mmHg)	41 ± 9	40 ± 9	41 ± 9	NS

PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique ; PP = pression artérielle pulsée ; IAH = index apnées-hypopnées ; FC = fréquence cardiaque ; NS = non significatif ; Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

45 patients (35%) présentent une HTA clinique, 66 (51%) une HTA diurne et 89 (68%) une HTA nocturne en MAPA (Tableau 3). Tous les patients présentant une HTA diurne ont aussi une HTA nocturne, à l'exception de 7 d'entre eux. Au total, 98 patients (75 %) sont hypertendus, cliniquement ou en MAPA. Sur les 45 patients présentant une HTA clinique, les grades d'HTA sont ainsi répartis : 28 HTA grade 1 (62%), 13 HTA grade 2 (29%) et 4 HTA grade 3 (9%). 8 sujets (18%) présentent une HTA systolique isolée, 15 (33%) une HTA diastolique isolée et 22 (49%) une HTA systolo-diastolique clinique.

Tableau 3. Taux respectifs de normotension, d'HTA, d'HTA systolique isolée, diastolique isolée, et systolo-diastolique, selon la mesure clinique et ambulatoire de la PA.

	PA clinique	PA diurne	PA nocturne
Normotension (N, %)	85 (65%)	64 (49%)	41 (32%)
HTA (N, %)	45 (35%)	66 (51%)	89 (68%)
- HTA systolique isolée	8 (18%)	40 (61%)	3 (3%)
- HTA diastolique isolée	15 (33%)	24 (36%)	56 (63%)
- HTA systolo-diastolique	22 (49%)	2 (3%)	30 (34%)

HTA = hypertension artérielle ; PA = pression artérielle.

Les patients du groupe B ont tendance (p = 0,07) à présenter cliniquement plus d'HTA que ceux du groupe A (Tableau 4). On note une répartition différente des types d'HTA selon la sévérité du SAOS : l'HTA diastolique isolée clinique tend à être plus fréquente dans le groupe B que dans le groupe A (37% vs 28%, p = 0,13). La PP clinique est augmentée chez 8 patients (6%), sans différence entre les deux groupes. 49 sujets (38%) ont un profil « non dipper » pour la PAS, 37 (29%) un profil « non dipper » pour la PAD et 55 (42%) un profil « non dipper » pour la PAS ou la PAD. Ces profils sont significativement plus fréquents dans le groupe B que dans le groupe A.

Tableau 4. Profils d'HTA dans la population globale et dans les deux groupes selon la médiane d'IAH (N, %).

	TOTAL *n = 130*	GROUPE A *IAH < 37, n = 65*	GROUPE B *IAH > 37, n = 65*	p
HTA clinique (N, %)	45 (35%)	18 (28%)	27 (41%)	0.07
- HTA systolique isolée	8 (18%)	4 (22%)	4 (14%)	NS
- HTA diastolique isolée	15 (33%)	5 (28%)	10 (37%)	0.13
- HTA systolo-diastolique	22 (49%)	9 (50%)	13 (49%)	NS
HTA MAPA (N, %)				
- HTA diurne	66 (51%)	31 (48%)	35 (54%)	NS
- HTA nocturne	89 (68%)	43 (66%)	46 (71%)	NS
Augmentation PP (N, %)	8 (6%)	5 (7,5%)	3 (4,6%)	NS
Non dipper PAS (N, %)	49 (38%)	18 (28%)	31 (48%)	**0.015**
Non dipper PAD (N, %)	37 (29%)	13 (20%)	24 (37%)	**0.026**
Non dipper PAS ou PAD (N, %)	55 (42%)	22 (34%)	34 (52%)	**0.025**

HTA = hypertension artérielle ; PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique ; PP = pression artérielle pulsée ; IAH = index apnées-hypopnées ; NS = non significatif.

4.3. Paramètres échographiques cardiaques

L'ensemble des paramètres échographiques cardiaques sont résumés dans le tableau 5.

La FEVG, le diamètre de l'OG et celui de la racine aortique ne diffèrent pas selon les groupes de sévérité du SAOS.

5 à 9,5% des patients ont une HVG, selon les critères choisis (IMVG ou MVG ind2,7), sans différence significative entre les groupes. Le groupe B présente des valeurs supérieures au groupe A pour le SIVd, la PPd, la MVG, l'IMVG, la MVG ind2,7 et l'EPR. On note une légère tendance à une prévalence plus élevée d'HVG ind2,7 dans le groupe B ainsi que d'un remodelage concentrique plus fréquent.

La seule anomalie de la fonction diastolique (doppler mitral) rencontrée dans la population est un trouble de la relaxation, pour 22 patients (17,5%), sans différence significative entre les groupes. Il existe une nette tendance, pour les patients les plus sévères (IAH > 50/h), à présenter une vélocité de l'onde A supérieure à celle des patients qui ont un IAH < 15/h (p = 0,06).

Tableau 5. Paramètres échographiques dans la population globale, et dans les deux groupes selon la médiane d' IAH.

	TOTAL *n = 130*	GROUPE A *IAH < 37, n = 65*	GROUPE B *IAH >37, n = 65*	p
FEVG (%)	58 ± 6	59 ± 6	57 ± 7	NS
Diamètre AO (mm)	32 ± 4	31 ± 4	32 ± 4	NS
Diamètre OG (mm)	32 ± 11	32 ± 11	31 ± 11	NS
SIVd (mm)	8,5 ± 1	8,1 ± 1,1	8,8 ± 1,2	**0,005**
PPd (mm)	9,0 ± 1,1	8,7 ± 1,2	9,2 ± 1,2	**0,01**
MVG (g)	168 ± 41	159 ± 41	178 ± 38	**0,013**
IMVG (g/m^2)	87 ± 19	83 ± 20	90 ± 18	**0,05**
MVG ind2.7 (g/m)	38 ± 8	36 ± 8	40 ± 7	**0,014**
EPR (%)	36 ± 5,5	35 ± 4,6	37 ± 6	**0,039**
HVG (N, %)	7 (6%)	2 (3,5%)	5 (8,5%)	NS
HVG ind2.7 (N, %)	11 (9.5%)	4 (7%)	7 (12%)	0,19
EPR > 0.45 (N, %)	7 (6%)	2 (3,5%)	5 (8,5%)	0,16
Onde E (cm/s)	70 ± 17	68 ± 14	73 ± 19	NS
Onde A (cm/s)	54.5 ± 17	52 ± 15	57 ± 18	NS
Rapport E/A	1,37 ± 0,4	1,38 ± 0,4	1,35 ± 0,4	NS
Trouble de la relaxation (N, %)	22 (17,5%)	10 (16%)	12 (19%)	NS

IAH = index apnées-hypopnées ;FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; AO = racine aortique ; OG = oreillette gauche ; SIVd = épaisseur télédiastolique du septum interventriculaire ; PPd =épaisseur télédiastolique de la paroi postérieure du ventricule gauche ; MVG = masse ventriculaire gauche ; IMVG = MVG indexée à la masse corporelle ; MVG ind2.7 = MVG indexée à la taille élevée à la puissance 2.7 ; HVG ind2.7 = hypertrophie ventriculaire gauche selon la MVG ind2,7 ; EPR = épaisseur pariétale relative ; NS = non significatif ; Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

Le tableau 6 présente les corrélations univariées de la MVG ind2,7 et de la fonction diastolique (rapport E/A). La MVG ind2,7 est corrélée à la PA clinique (PAS et PAD), ainsi qu'aux PAS et PP diurnes et nocturnes ($p < 0,05$). Elle n'est pas corrélée à l'IAH mais aux SaO2 moyenne (Figure 7) et minimale nocturnes, ainsi qu'au T < 90%. Elle est enfin corrélée à l'EIM et à la VOP.

Le rapport E/A et l'onde A sont corrélés à l'âge, à la PAD clinique et diurne, à l'EIM et à la VOP. Le rapport E/A est corrélé à la SaO2 moyenne (Figure 8) et tend à être corrélé à l'IAH ($p = 0.06$). L'onde A est corrélée à l'IAH, et tend à être corrélée à la SaO2 moyenne.

En analyse multivariée (Tableau 7), la MVG ind2.7 est indépendamment reliée à la PAS clinique et à la SaO2 moyenne, et le rapport E/A, à l'âge et à la PAD clinique.

Tableau 6. Corrélations univariées pour la MVG ind2.7, le rapport E/A et l'onde A dans la population globale.

	MVG ind2,7		Rapport E/A		Onde A	
	r	p	r	p	r	p
Age	0,19	**0,04**	- 0,43	**< 0.0001**	0,33	**<0,0001**
IMC	/	/	0,01	0,09	0,02	NS
PAS clinique	0,25	**0,006**	- 0,15	0,08	0,15	0,08
PAD clinique	0,22	**0,02**	- 0,23	**0,009**	0,18	**0,045**
MVG ind2,7	/	/	- 0,12	NS	0,12	NS
IAH	0,13	0,16	- 0,16	0,065	0,18	**0,049**
SaO2 moyenne	- 0,27	**0,003**	0,21	**0,02**	- 0,15	0,088
SaO2 minimale	- 0,19	**0,036**	0,02	NS	- 0,02	NS
T < 90%	0,23	**0,011**	- 0,05	NS	0,03	NS
EIM	0,19	**0,038**	- 0,26	**0,003**	0,32	**<0,0001**
VOP	0,18	**0,050**	- 0,18	**0,047**	0,25	**0,005**

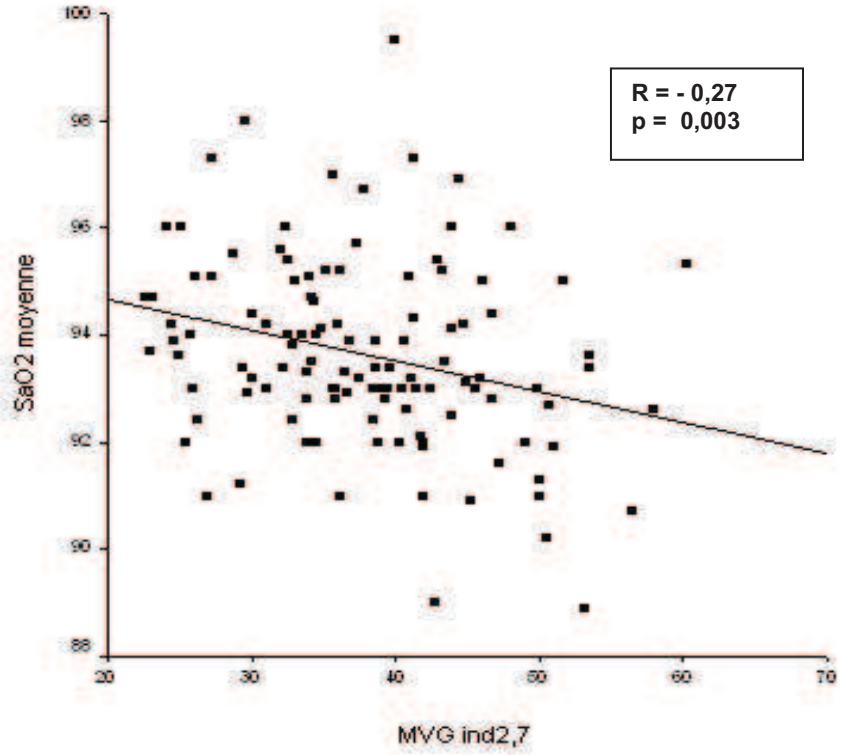
IMC = indice de masse corporelle ; PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique ; MVG ind2,7 = masse ventriculaire gauche indexée à la taille élevée à la puissance 2,7 ; IAH = index apnées-hypopnées ; SaO2 = saturation nocturne en oxygène ; T < 90% = pourcentage de temps de sommeil passé avec une SaO2 < 90% ; EIM = épaisseur intima-média ; VOP = vitesse de l'onde de pouls ; NS = non significatif.

Tableau 7. Analyse de régression linéaire pour la MVG ind2,7 et le rapport E/A dans la population globale.

Variable	β	t	p
MVG ind2,7			
- SaO2 moyenne	0,23	2,6	0,004
- PAS clinique	- 0,25	- 2,9	0,01
Rapport E/A			
- Age	- 0,41	- 5,05	< 0,0001
- PAD clinique	- 0,18	- 2,37	0,02

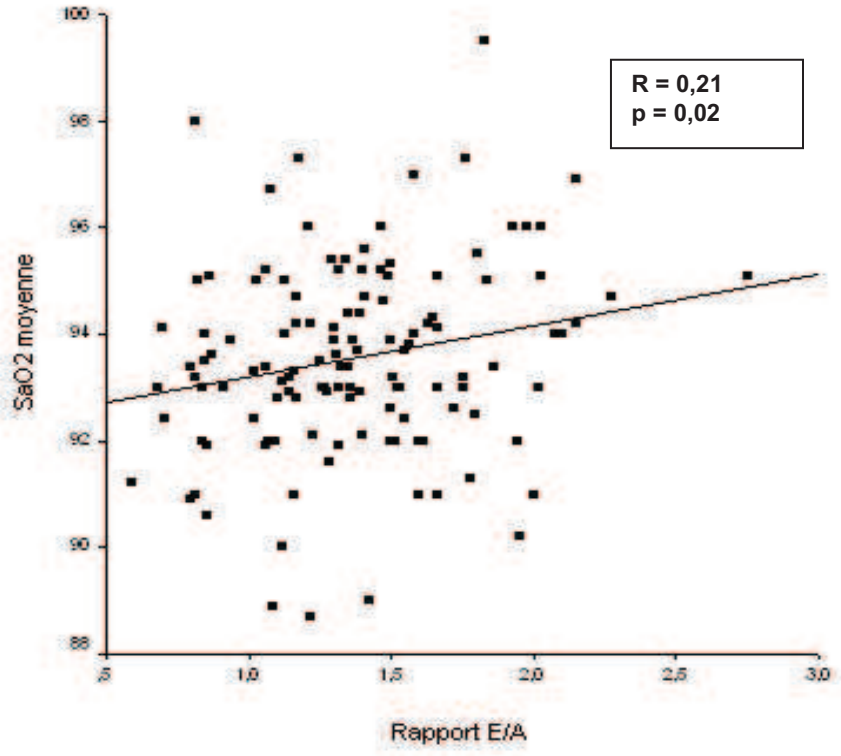
PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique ; SaO2 = saturation nocturne en oxygène

Figure 7. Corrélation univariée entre la MVG ind2,7 et la SaO2 moyenne dans la population globale.



SaO2 = saturation nocturne en oxygène ;
MVG ind2,7 = masse ventriculaire gauche indexée à la taille élevée à la puissance 2,7.

Figure 8. Corrélation univariée entre le rapport E/A et la SaO2 moyenne dans la population globale.



SaO2 = saturation nocturne en oxygène.

4.4. Paramètres artériels structuraux et fonctionnels

Le tableau 8 présente les paramètres fonctionnels et structuraux artériels. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes pour chacun de ces paramètres. Le groupe B tend à présenter une VOP plus fréquemment augmentée.

Tableau 8. Paramètres artériels structurels et fonctionnels dans la population générale et dans les deux groupes selon la médiane d'IAH.

	TOTAL n = 130	GROUPE A n = 65	GROUPE B n = 65	p
EIM moyenne (mm)	6,5 ± 1,5	6,44 ± 1,65	6,55 ± 1,31	NS
EIM augmentée (N,%)	30 (23 %)	14 (21 %)	16 (25%)	NS
Présence de plaques (N,%)	25 (19%)	13 (20%)	12 (18%)	NS
VOP (m/s)	9,1 ± 1,5	8,9 ± 1,6	9,2 ± 1,4	NS
VOP augmentée (N,%)	5 (8 %)	1 (1.5%)	4 (6%)	0,18
PP clinique (mmHg)	45 ± 11	46 ± 12	44 ± 10	NS
PP augmentée (N,%)	8 (6%)	5 (7%)	3 (4,5%)	NS

EIM = épaisseur intima-média carotidienne ; VOP = vitesse de l'onde de pouls ; PP = pression artérielle pulsée. NS = non significatif. Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

Le tableau 9 présente les corrélations univariées des paramètres structuraux et fonctionnnels artériels. L'EIM, la PP et la VOP sont positivement corrélées à l'âge, aux PAS, PAD et PP cliniques ainsi qu'à l'ensemble des paramètres tensionnels en MAPA ($p < 0,05$). L'EIM est corrélée à la SaO2 moyenne (Figure 9), et tend à être corrélée au T < 90%. La VOP et la PP ne sont corrélées à aucun paramètre respiratoire. L'EIM et la VOP ne sont corrélées à aucun paramètre biologique, et la PP est corrélée positivement à la glycémie ($p = 0,01$). Enfin, EIM, VOP et PP sont corrélés entre eux.

Les patients qui présentent une hypertrophie pariétale carotidienne sont plus âgés, plus hypertendus, et présentent un SAOS globalement plus sévère, avec une SaO2 moyenne et minimale plus basses, et un T < 90% plus élevé (Tableau 10). Les patients qui présentent des plaques athéromateuses carotidiennes sont plus âgés, plus hypertendus, plus dyslipidémiques, et tendent à présenter une SaO2 moyenne plus basse (Tableau 11).

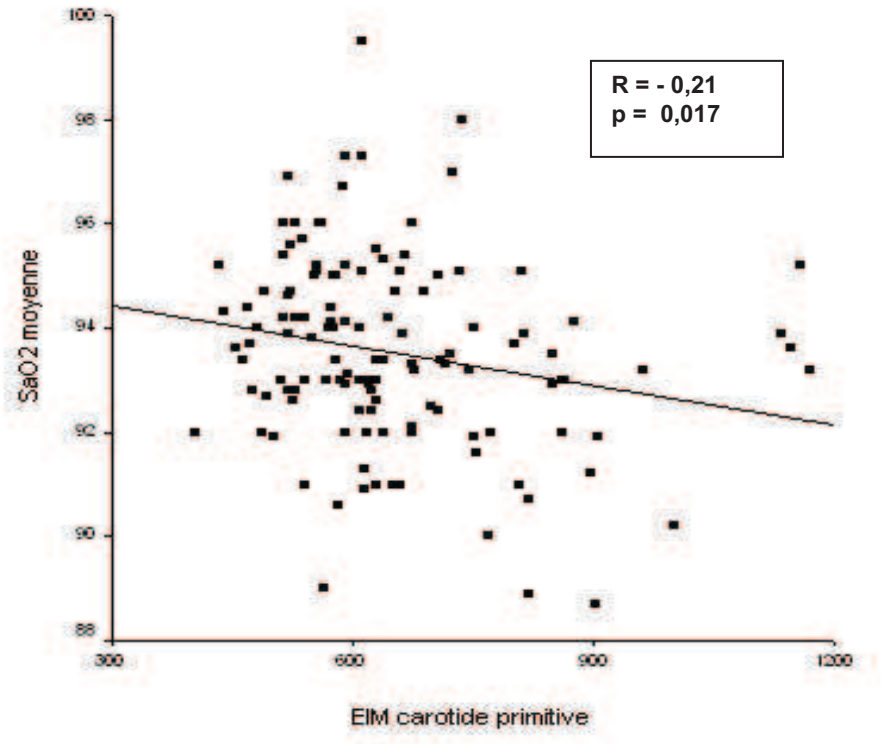
En analyse multivariée (Tableau 12), l'EIM et la VOP sont indépendamment associées à l'âge et à la PAS clinique.

Tableau 9. Corrélations univariées pour les paramètres artériels structuraux et fonctionnels dans la population globale.

	EIM carotidienne		PP clinique		VOP	
	r	p	r	p	r	p
Age	0,45	**< 0,0001**	0,19	**0,03**	0,42	**< 0,0001**
IMC	0,02	NS	0,02	NS	- 0,02	NS
PAS clinique	0,40	**< 0,0001**	/	/	0,55	**< 0,0001**
PAD clinique	0,22	**0,01**	/	/	0,39	**< 0,0001**
IAH	0,09	NS	- 0,11	NS	0,04	NS
SaO2moyenne	- 0,21	**0,017**	- 0,01	NS	0,00	NS
SaO2minimale	- 0,09	NS	- 0,02	NS	- 0,05	NS
T < 90%	- 0,16	0,077	- 0,09	NS	- 0,07	NS
EIM	/	/	0,38	**< 0,0001**	0,38	**< 0,0001**
VOP	0,38	**< 0,0001**	0,44	**< 0,0001**	/	/

EIM = épaisseur intima-media ; PP = pression artérielle pulsée ; VOP = vitesse de l'onde de pouls ;
IMC = indice de masse corporelle PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique,
IAH = index apnées-hypopnées ; SaO2 = saturation nocturne en oxygène ; T < 90% = pourcentage de temps de sommeil passé avec une saturation en oxygène < 90% ; NS = non significatif.

Figure 9. Corrélation univariée entre l'EIM carotidienne et la SaO2 moyenne dans la population globale.



EIM = épaisseur intima-média ; SaO2 = saturation nocturne en oxygène.

Tableau 10. Facteurs associés à la présence d'une hypertrophie pariétale carotidienne.

	Hypertrophie pariétale +	Hypertrophie pariétale -	p
Age	55 ± 8	47 ± 10	< 0,0001
PAS clinique (mmHg)	140 ± 18	128 ± 14	0,002
SaO2 moyenne (mmHg)	92,6 ± 1,7	93,8 ± 1,7	0,002
SaO2 minimale (mmHg)	82,2 ± 8,1	84,7 ± 5,5	0,055
T < 90% (%)	10 ± 16	5,5 ± 9,5	0,020

PAS = pression artérielle systolique ; SaO2 = saturation en oxygène nocturne ;
T < 90% = pourcentage de temps de sommeil passé avec une SaO2 < 90% ;
Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

Tableau 11. Facteurs associés à la présence de plaques athéromateuses carotidiennes.

	Plaques +	Plaques -	p
Age (années)	55 ± 8	47 ± 11	< 0,0001
PAS clinique (mmHg)	145 ± 21	128 ± 12	< 0,0001
PAD clinique (mmHg)	94 ± 12	84 ± 9	< 0,0001
Cholestérol total (g/l)	2,23 ± 0,4	2,01 ± 0,4	0,018
LDL cholestérol (g/l)	1,41 ± 0,4	1,22 ± 0,3	0,028
SaO2 moyenne (%)	93,1 ± 1,4	93,6 ± 1,9	0,13

PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique ;
SaO2 = saturation en oxygène nocturne ; Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

Tableau 12. Analyse multivariée des paramètres artériels structuraux et fonctionnels

Variable	β	t	p
EIM			
- Age	0,38	4,98	< 0,0001
- PAS clinique	0,32	4,19	< 0,0001
VOP			
- Age	0,48	6,8	< 0,0001
- PAS clinique	0,32	4,5	< 0,0001
PP clinique			
- VOP	0,36	4	< 0,0001
- EIM	0,26	2,9	0,005

EIM = épaisseur intima-média ; PAS = pression artérielle systolique ;
PP = pression artérielle pulsée ; VOP = vitesse de l'onde de pouls.

4.5. Retentissement cardiovasculaire selon la saturation moyenne en oxygène

Dans un second temps, à la vue des données de la littérature et des résultats de notre étude, nous avons réalisé une répartition des patients en deux groupes (1 et 2) selon la médiane de la SaO2 moyenne nocturne (Tableau 13).

Les patients avec une SaO2 moyenne < 93,5% sont plus âgés (p = 0,001) et présentent un IMC supérieur (p = 0,003) aux patients qui ont une SaO2 moyenne > 93,5%.

Les sujets du groupe 2 tendent à être plus hypertendus en clinique ou en MAPA, sans différence significative entre les deux groupes, avec notamment plus d'HTA diastolique nocturne et plus de profils « non dipper ».

Les patients ayant une SaO2 moyenne < 93,5% présentent une MVG ind2,7 significativement plus élevée (Figure 10), et un rapport E/A significativement plus bas (Figure 11).

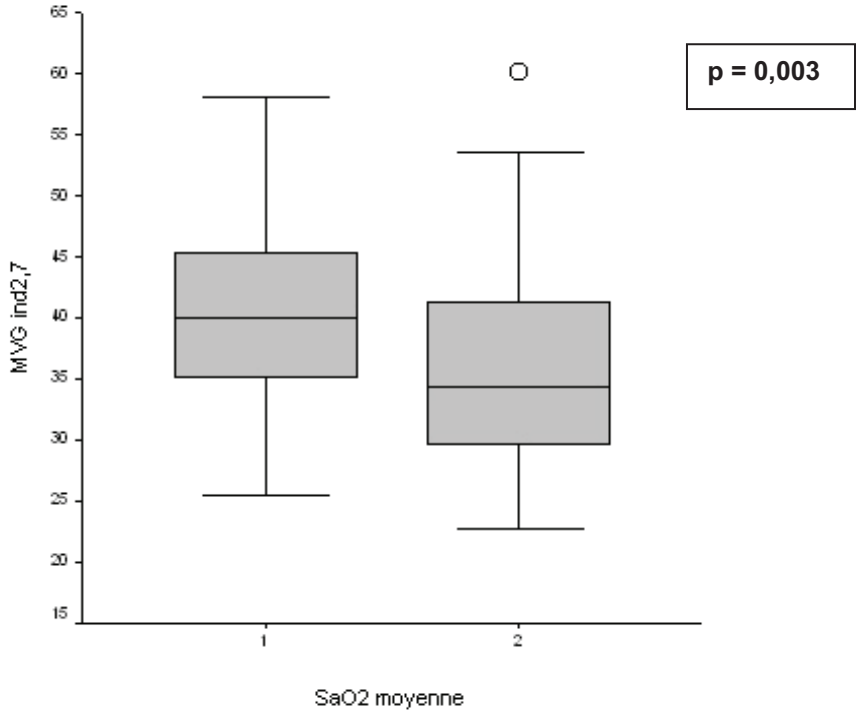
Enfin, l'hypertrophie pariétale carotidienne tend à être plus fréquente chez les patients du groupe 1.

Tableau 13. Comparaison de l'impact cardiovasculaire du SAOS selon la médiane d'IAH (groupe A et B) et la médiane de SaO2 moyenne (groupe 1 et 2).

	GROUPE A IAH < 37 n = 65	GROUPE B IAH > 37 n = 65	p	GROUPE 1 SaO2 < 93,5% n = 68	GROUPE 2 SaO2 >93,5% n = 62	p
HTA clin. (N,%)	18 (28%)	27 (41%)	0.07	27(40%)	18 (29%)	0,14
HTA tot. (N,%)	49 (75%)	49 (75%)	NS	55 (81%)	43 (69%)	0,09
HTA diast. clin. (N,%)	5 (7%)	10 (15%)	0.13	8 (12%)	7 (11%)	NS
HTA diast. noct. (N,%)	23 (35%)	24 (37%)	NS	48 (70,5%)	38 (61,5%)	0,17
Non dipper (N,%)	22 (34%)	34 (52%)	**0.025**	33 (48%)	23 (38%)	0,13
MVG ind2,7 (g/m)	36 ± 8	40 ± 7	**0,014**	40 ± 8	36 ± 8	**0,003**
HVG ind2,7 (N,%)	4 (6%)	7 (11%)	0,19	8 (12%)	3 (4,8%)	0,12
EPR > 0,45 (N,%)	2 (3%)	5 (7,5%)	0,16	3 (4,5%)	4 (6,5%)	NS
Rapport E/A	1,38 ± 0,4	1,35 ± 0,4	NS	1,29 ± 0,36	1,45 ± 0,40	**0,018**
EIM aug. (N,%)	14 (21%)	16 (25%)	NS	20 (29,5%)	10 (16%)	**0,056**
Plaques (N,%)	13 (20%)	12 (18%)	NS	15 (22%)	10 (16%)	NS
VOP aug. (N, %)	1 (1.5%)	4 (6%)	0,18	3 (4,5%)	2 (3,2%)	NS
PP aug. (N,%)	5 (7%)	3 (4,5%)	NS	4 (6%)	4 (6,5%)	NS

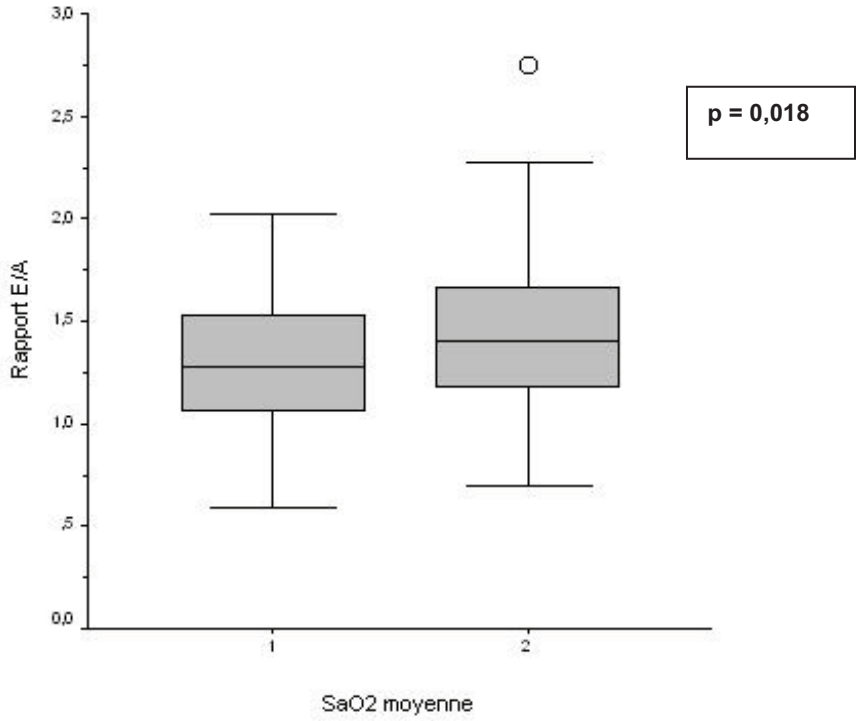
HTA = hypertension artérielle ; clin. = clinique ; HTA tot = HTA en MAPA et/ou en clinique ; diast. = diastolique ; noct. = HTA nocturne ; MVG ind2,7 = masse ventriculaire gauche indexée à la taille élevée à la puissance 2,7 ; HVG ind2,7 = hypertrophie ventriculaire gauche selon la MVG ind2,7 ; EPR = épaisseur pariétale relative ; EIM aug. = hypertrophie intima-média; VOP = augmentation de la vitesse de l'onde de pouls ; aug. = augmentée ; PP = pression artérielle pulsée ; IAH = index apnées-hypopnées ; SaO2 = saturation moyenne en oxygène nocturne ; NS = non significative ; Valeurs exprimées en moyenne ± DS.

Figure 10. MVG ind2,7 selon le groupe de SaO2 moyenne.



SaO2 = saturation nocturne en oxygène ;
MVG ind2,7 = masse ventriculaire gauche indexée à la taille élevée à la puissance 2,7 ;
Groupe 1 : SaO2 moyenne < 93,5% ; Groupe 2 : SaO2 moyenne > 93,5%.

Figure 11. Rapport E/A selon le groupe de SaO2 moyenne.



SaO2 = saturation moyenne en oxygène nocturne ;
Groupe 1 : SaO2 moyenne < 93,5% ; Groupe 2 : SaO2 moyenne > 93,5%.

5. DISCUSSION

5.1. Paramètres tensionnels

La prévalence de l'HTA chez les patients porteurs d'un SAOS est estimée à près de 50%, et près de 30% des hypertendus sont porteurs d'un SAOS, soit trois fois plus que la population générale [74-76]. Le lien entre SAOS et HTA a été longtemps discuté, les facteurs prédisposant aux deux pathologies étant nombreux (obésité, sexe masculin, âge). Mais depuis quelques années, plusieurs études [21-23, 77-79], par un contrôle rigoureux de ces facteurs confondants, ont mis en évidence une association étroite et indépendante entre SAOS et HTA, le SAOS étant actuellement reconnu par de nombreux auteurs comme cause d'HTA secondaire [69, 80].

Une HTA sous diagnostiquée

Notre étude montre que 75% des patients sont hypertendus (cliniquement ou en MAPA) au moment du diagnostic de SAOS, alors qu'à l'inclusion aucun n'était connu pour l'être. Cette très forte prévalence ne peut être le fait d'un biais de recrutement ou de facteurs confondants (échantillon de grande taille, population d'âge moyen, obésité modérée). Il est intéressant de constater que, dans la population générale, la prévalence de l'HTA non diagnostiquée se situe autour de 25%, selon une étude menée sur 1637 patients [81]. Dans notre étude, cette même prévalence s'élève à 45% cliniquement et 74% en MAPA, soit respectivement 1,8 et 3 fois plus que dans la population générale. Ces résultats montrent à quel point l'HTA est sous diagnostiquée chez les patients porteurs d'un SAOS, en accord avec les données de la littérature [82, 83]

Une relation de type « dose-réponse »

Cette prévalence tend à augmenter avec la sévérité du SAOS (selon l'IAH). En effet, s'il n'existe pas de différence significative entre les groupes pour la plupart des paramètres tensionnels, on note une tendance nette, lorsque l'IAH est supérieur à 37/h, à une plus grande prévalence d'HTA clinique. Ces résultats vont dans le sens de la majorité des études récentes [22, 23, 77-79]. Ainsi, une large étude de la Wisconsin Sleep Cohort [22], sur un suivi de 4 ans, a montré que le SAOS est associé à un risque majoré de 42 % de développer une HTA par rapport aux sujets sains, risque d'autant plus important que le SAOS est sévère.

Explications physiopathologiques

Les épisodes d'apnées et d'hypopnées sont responsables de perturbations sévères et brutales de la PAS. La survenue d'un micro éveil cortical est responsable d'un pic hypertensif de 15 à 80 mmHg [84-86]. De façon chronique, les épisodes répétés d'hypoxie et l'hypercapnie générée agissent sur la régulation de la PA via plusieurs mécanismes, incluant l'augmentation du tonus sympathique [4, 87], la sécrétion de substances vasoactives [88, 89], le stress oxydant [90], l'inflammation systémique [91] ou encore la dysfonction endothéliale [92].

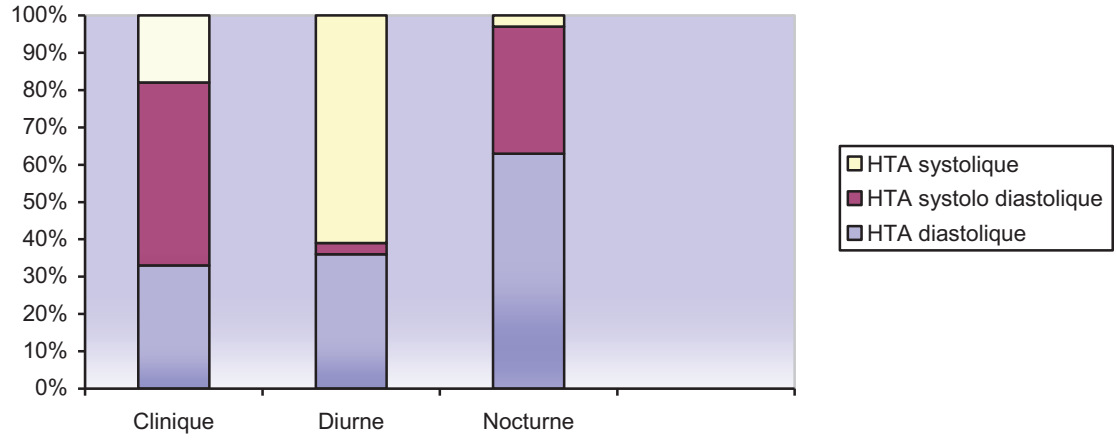
HTA nocturne et profil non dipper

La MAPA met en évidence une prévalence majoritaire d'HTA nocturne (68%), ainsi qu'une prévalence élevée de patients « non dippers » (42%), en accord avec plusieurs études [82, 93-96]. Notre étude met nettement en évidence une relation de type « dose-réponse », puisque la prévalence de ce profil « non dipper », pour la PAS comme pour la PAD, est plus élevée chez les patients avec un IAH > 37/h. Ces résultats concordent avec ceux de Hla et coll. [93] qui ont montré, sur une large étude prospective, que les patients porteurs d'un SAOS avaient un risque de 3 à 4,4 fois supérieur à la population générale de développer un tel profil , selon la sévérité du SAOS. Ce profil est associé, sans lien avec la présence d'une HTA, à un risque cardiovasculaire accru incluant HVG, infarctus du myocarde (IDM), AVC, et microalbuminurie [97-102]. Ohkubo et coll [102] ont montré qu'à chaque fois que la chute nocturne de la PAS diminue de 5%, la mortalité cardiovasculaire augmente de 20%. Il paraît donc essentiel de dépister un tel profil chez les patients apnéiques, même s'ils ne sont pas hypertendus, d'autant plus qu'une réversibilité de ce profil a été démontrée comme possible après un traitement par PPC [96].

HTA diastolique

Dans notre étude, on note une forte prévalence d'HTA diastolique isolée, largement prépondérante par rapport à l'HTA systolique isolée (33% vs 18% en clinique), en accord avec quelques études [82, 103]. Il semble là encore exister une relation de type « dose-réponse », car les patients avec un IAH > 37 /h tendent à présenter plus fréquemment ce type d'HTA. Cette prépondérance est encore plus remarquable la nuit, puisqu'on note une inversion des types prédominants d'HTA par rapport au jour (Figure 9).

Figure 9. Répartition des profils d'HTA clinique, diurne et nocturne.



Une atteinte tensionnelle débutante et modérée

En revanche, on s'étonne de ne voir apparaître aucune différence pour les chiffres tensionnels mesurés entre les groupes, de même qu'on ne trouve aucune corrélation entre ces mêmes chiffres et les paramètres de sévérité du SAOS. Ceci est certainement lié au fait que, malgré une forte prévalence d'HTA, la population étudiée reste très modérément hypertendue, avec 62% d'HTA grade 1, et 9% seulement d'HTA grade 3. Nous étudions en fait une population à un stade très précoce de la maladie, et par conséquent peu atteinte en terme tensionnel, avec des chiffres qui ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre les groupes.

En conclusion sur ce point, notre étude montre un lien entre SAOS et HTA, avec une relation de type « dose-réponse », ainsi qu'une prépondérance d'HTA diastolique et nocturne. Nous pouvons soulever le grand intérêt diagnostique de la MAPA dans cette pathologie. Cet examen doit être systématiquement proposé lors du diagnostic de SAOS, comme le recommandent les sociétés européennes d'HTA et de cardiologie [69], puisqu'il démasque 50% d'hypertendus supplémentaires.

SAOS ET HTA

Prévalence élevée (75%)

HTA sous diagnostiquée

HTA diastolique

HTA nocturne et profil « non dipper »

Relation « dose-réponse »

Intérêt de la MAPA ++

5.2. Paramètres artériels structuraux et fonctionnels

L'examen échographique des artères carotides et l'étude de la rigidité artérielle sont utiles à la détection précoce du phénomène athérosclérotique, à un stade infraclinique [38, 104]. L'EIM est un marqueur d'atteinte structurale tandis que la rigidité artérielle, dont la VOP et la PP sont des paramètres d'évaluation [35, 36], reflète une atteinte fonctionnelle.

Une population à faible risque vasculaire

Dans notre étude, les valeurs moyennes de l'EIM, de la VOP et de la PP sont faibles au regard des précédentes études sur le SAOS. Il en va de même des prévalences d'hypertrophie pariétale ou de plaques athéromateuses carotidiennes, et d'augmentation de la VOP ou de la PP. Ceci est certainement lié au fait que les facteurs de risque vasculaire habituels sont peu représentés dans notre population. En témoigne l'absence de corrélation de l'EIM et de la VOP à l'IMC, à la glycémie et au taux de cholestérol. Ces faibles valeurs ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre les groupes. Par exemple, même si l'on constate que les patients avec un IAH > 37/h tendent à présenter une VOP plus fréquemment augmentée, ces résultats ne peuvent être significatifs car seuls 5 patients au total présentent une telle augmentation.

SAOS et modifications structurales artérielles

Toutefois, 23% des patients présentent une hypertrophie pariétale carotidienne et 19% sont porteurs de plaques athéromateuses carotidiennes. Dans une population de 370 sujets d'âge moyen, sans facteurs de risque cardiovasculaire, aucune anomalie de ce type n'a été constatée [105]. Les prévalences retrouvées ici semblent particulièrement élevées pour notre population, en l'absence de maladie cardiovasculaire patente, de diabète et d'HTA connue, ce qui semble suggérer que le SAOS est directement en cause dans la dégénérescence athéroscléreuse. Plusieurs études récentes ont ainsi rapporté une augmentation de l'EIM dans le SAOS, ainsi qu'un risque accru de développer des plaques athéromateuses carotidiennes [61-68].

SAOS et EIM : une relation de type « dose-réponse »

L'hypertrophie pariétale carotidienne tend à être plus fréquente (29,5%) chez les patients dont la SaO2 moyenne est inférieure à 93,5%, par rapport à ceux dont la SaO2 moyenne est supérieure à 93,5% (16%) (p = 0,056). De même, les patients présentant une hypertrophie pariétale carotidienne présentent des paramètres respiratoires (T < 90%, SaO2 moyenne et minimale) significativement plus sévères que les patients dont l'EIM est normale. Enfin, l'analyse univariée montre une corrélation de l'EIM à la SaO2 moyenne. Malgré l'absence de différence significative entre les groupes, ces résultats suggèrent donc que l'épaississement artériel athéroscléreux est en partie déterminée par la sévérité du SAOS, plus particulièrement de la désaturation en oxygène, en accord avec d'autres études [62, 65, 67].

Données physiopathologiques

L'hypothèse d'un effet de l'hypoxie chronique sur le remodelage vasculaire a déjà été émise [106], grâce à des modèles animaux [107, 108] ou cellulaires [109]. Dans le SAOS, l'hypoxie génère un stress oxydatif important. Chaque apnée s'accompagne en effet d'une séquence de désaturation / réoxygénation, générant une sécrétion de radicaux libres oxygénés et nitrogénés [8-10] , une inflammation systémique [11, 13] et des anomalies de la coagulation [16, 17]. Toutes ces modifications biochimiques et cellulaires contribuent à une dysfonction endothéliale puis à une dégénérescence athéroscléreuse. Il est intéressant de noter que l'on a démontré récemment dans le SAOS une altération de la fonction endothéliale, par test d'hyperhémie brachiale [110], corrélée au degré d'hypoxie.

SAOS et hypertrophie pariétale artérielle : une association indépendante ?

Seuls l'âge et le statut tensionnel sont liés de façon indépendante à l'EIM en analyse multivariée. L'âge est un facteur bien connu d'épaississement pariétal artériel [111]. L'augmentation de la PA endoluminale en est aussi un déterminant majeur [112]. Le SAOS ne serait donc pas directement en cause dans la survenue d'une hypertrophie pariétale carotidienne. Il semblerait en effet que le lien qui relie le SAOS au processus athérosclérotique soit largement expliqué par la coexistence de facteurs de risque cardiovasculaire.

Quelques études ont cependant suggéré un impact direct du SAOS sur l'EIM [62, 65-67], mais l'indépendance de cette association reste discutée car la majorité de ces études présentent des biais importants, les autres facteurs de risque vasculaire étant largement représentés. Pour la plus large d'entre elles [67], plus de 50% des patients sont des hypertendus connus et traités au moment de l'inclusion. Silvestrini et coll. [66] ont étudié un échantillon restreint de 23 patients obèses (IMC moyen à 31 kg/m²). Enfin, dans l'étude de Schulz et coll. [65], 20% des patients sont diabétiques, 58% sont dyslipidémiques et 65% sont hypertendus à l'inclusion. Même après appariement des groupes pour ces facteurs de risque, on ne peut complètement éliminer l'influence de l'un d'entre eux, car la durée et la sévérité d'exposition ne peuvent être intégrées. A l'inverse, dans notre étude dans laquelle les patients diabétiques et hypertendus connus ont été exclus, seuls 11,5% des patients sont obèses et 7,5% sont dyslipidémiques.

Une étude récente [62] menée sur 83 patients, après exclusion de la majorité des facteurs confondants, a rapporté une corrélation significative et indépendante entre l'EIM et la désaturation en oxygène, mais seulement chez les sujets normotendus. Peut-être la forte prévalence d'HTA chez nos patients ne nous permet elle pas de mettre en évidence une corrélation indépendante entre hypertrophie pariétale carotidienne et sévérité du SAOS ?

Rigidité artérielle et plaques carotidiennes, un stade plus avancé dans l'athérosclérose ?

Dans notre étude, la présence de plaques athéromateuses carotidiennes tend à être associée à une SaO2 moyenne plus basse. Ces résultats ne nous permettent cependant pas de conclure à un lien entre la sévérité du SAOS et l'apparition de plaques, contrairement à plusieurs études [61-63]. La présence de plaques dans les artères carotides est liée à un processus athérosclérotique avancé [113]. Hors, le caractère récent et peu sévère du SAOS, la faible représentativité des facteurs de risque vasculaire dans notre population ainsi que son jeune âge, contribuent à l'exclusion des stades les plus avancés d'athérosclérose.

On peut penser qu'il en est de même pour les paramètres de rigidité artérielle. En effet, la VOP, comme la PP, ne sont corrélées à aucun des paramètres de sévérité du SAOS. L'analyse multivariée suggère que les seuls déterminants indépendants de la VOP sont l'âge et la PAS, facteurs déjà bien connus de rigidité artérielle [114, 115].

Ces résultats peuvent paraître surprenants à la vue des données de la littérature. En effet, peu d'études se sont intéressées à la VOP dans le SAOS, mais toutes rapportent une augmentation de cette dernière, avec une relation de type dose-réponse [115-118]. Toutefois, il faut souligner que ces études concernent toutes des patients porteurs d'un SAOS très sévère, avec une SaO2 moyenne < 90%, une SaO2 minimale < 80% et plus de 20% du temps de sommeil passé avec une SaO2< 90%. A l'inverse, notre étude concerne une population jeune, pour laquelle le SAOS vient d'être diagnostiqué et dont la sévérité est bien moins importante (Tableau 1).

Ainsi, l'apparition d'une augmentation de la rigidité artérielle, tout comme la survenue de plaques carotidiennes, pourraient être la conséquence d'une plus longue exposition à un SAOS sévère, tandis que l'EIM serait plus précocement affectée par la maladie et corrélée à sa sévérité. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'une large étude, portant sur une population générale de sujets normo et hypertendus, a mis en évidence une corrélation indépendante entre la rigidité aortique (appréhendée par la VOP) et la présence de plaques athéromateuses carotidiennes, mais pas avec l'EIM [119].

En conclusion, rappelons que l'hypertrophie pariétale carotidienne et l'augmentation de la VOP ou de la PP sont associées à un risque accru d'évènements cardiovasculaires, coronariens et cérébraux, au-delà de l'influence de la PA [40, 43, 47, 48, 120, 121].
En outre, ces anomalies sont réversibles après un traitement par PPC [122]. L'examen échographique des artères carotides est donc essentiel, afin de dépister précocement et de manière non invasive une atteinte athéroscléreuse, avant la survenue de complications cardiovasculaires. La mesure de la VOP doit peut être quant à elle réservée aux patients les plus sévèrement apnéiques et à profil de risque vasculaire plus élevé.

SAOS
et modifications artérielles

Atteinte modérée débutante
Faible niveau de risque vasculaire

Relation SAOS / EIM :
Relation type dose-réponse
EIM ↔ SaO2 moyenne
Pas d'indépendance, influence de cofacteurs (PA)

Pas de corrélation entre :
SAOS / plaques carotidiennes
SAOS / rigidité artérielle

5.3. Paramètres échographiques cardiaques

Le SAOS contribue au développement d'anomalies structurales et fonctionnelles cardiaques, notamment l'HVG [54-57, 123-125] et la dysfonction diastolique du VG [55, 57-60]. Mais l'on peut s'interroger sur le rôle propre du SAOS et de sa sévérité dans la survenue de ces anomalies, car les patients apnéiques souffrent souvent d'HTA, d'obésité ou de diabète, facteurs bien connus d'HVG et de dysfonction diastolique [126-129].

Une HVG débutante

La présente étude retrouve une prévalence très faible d'HVG, de 5,4 à 9,5% (selon les critères de définition), sans différence significative entre les groupes de sévérité. Dans l'étude de Noda et coll. [125] menée sur 51 patients, cette même prévalence s'élève de 30 à 50% selon la sévérité du SAOS. Ces écarts de résultats reposent avant tout sur les différences de populations étudiées. En effet, dans l'étude de Noda et coll. [125], le SAOS est plus ancien et la population obèse et très hypertendue, tandis que la majorité de nos patients ne présentent qu'une HTA légère et sont peu obèses (11,5%).

SAOS et masse ventriculaire gauche : une relation de type « dose-réponse »

Nos résultats suggèrent une relation de sévérité entre le SAOS et la MVG, en accord avec plusieurs études récentes [54-57, 123-125]. En effet, chez les patients avec un IAH > 37/h, l'épaisseur du SIVd et de la PPd, la MVG, l'IMVG, la MVG ind2.7 et l'EPR sont supérieurs à ceux des patients qui ont un IAH < 37/h. De plus, l'analyse univariée met en évidence une corrélation significative entre la MVG ind 2,7 et trois des paramètres de sévérité du SAOS : SaO2 moyenne, SaO2 minimale et T < 90%.

SAOS et HVG, une association indépendante ?

Peu d'études ont suggéré un rôle du SAOS indépendant de la PA dans la survenue d'une HVG [54, 124]. Ainsi, Hedner et coll. [124] furent les premiers à se pencher sur cette association, montrant que les patients apnéiques normotendus présentaient un IMVG environ 15% supérieur à celui des témoins normotendus. De même, l'étude de Cloward et coll. [54] retrouve une prévalence d'HTA de 52% et une prévalence d'HVG de 88%, suggérant donc que l'HVG ne peut être

expliquée par l'HTA seule. Cependant, les résultats de ces études doivent être lus avec prudence, car elles portent toutes deux sur des patients obèses, et l'on peut s'interroger sur la fiabilité des valeurs de MVG mesurées dans cette situation. De plus, aucune de ces études n'a utilisé la MAPA, alors que la PA des 24h est plus étroitement associée à la MVG [130]. A l'inverse, une étude plus récente menée par Niroumand et coll. [57] sur 533 patients, avec un contrôle rigoureux des facteurs confondants, a révélé que le SAOS n'était pas directement impliqué dans l'augmentation de la MVG, celle-ci n'étant indépendamment corrélée qu'à l'âge, à l'IMC et à la présence d'une HTA, et non aux paramètres de sévérité du SAOS.

Pourtant, nos résultats mettent bien en évidence une association étroite et indépendante entre SAOS et MVG. En effet, en analyse multivariée, la corrélation entre la MVG ind 2,7 et la SaO2 moyenne est indépendante de l'âge, de l'IMC, et des paramètres artériels.

SAOS et fonction diastolique

L'échographie transthoracique permet également de dépister l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche diastolique, qui est plus fréquente chez les patients apnéiques [55, 57-60]. Réciproquement, il a été noté une prévalence élevée de SAOS, de l'ordre de 50%, chez les sujets présentant un trouble de la fonction diastolique [131]. Cependant, la relation entre dysfonction diastolique et SAOS reste équivoque.

Notre étude retrouve une dysfonction diastolique chez 17% des patients, le seul profil anormal retrouvé étant un trouble de la relaxation, en l'absence de toute dysfonction systolique. Cette anomalie n'est pas liée à l'existence d'une HVG, le rapport E/A n'étant pas corrélé à la MVG.

Rapport E/A, onde A et sévérité du SAOS

Il n'existe pas de différence significative selon la médiane d'IAH concernant la vélocité des ondes E, A, le rapport E/A et la prévalence de la dysfonction diastolique. Cependant, le rapport E/A est significativement inférieur chez les patients qui ont une SaO2 moyenne < 93,5%. Ce même rapport est d'ailleurs corrélé à la SaO2 moyenne en analyse univariée et tend être corrélé à l'IAH ($p = 0,065$). D'autre part, la vitesse de l'onde A est corrélée à l'IAH. Ces résultats semblent donc montrer que la sévérité du SAOS est impliquée dans la survenue d'une dysfonction diastolique, en accord avec plusieurs études [55, 59, 60].

Indépendance de l'association SAOS-dysfonction diastolique : apport du doppler tissulaire

Cependant, en analyse multivariée, les seuls paramètres corrélés de façon indépendante au rapport E/A sont l'âge et la PAD, ce qui ne nous permet pas de conclure que le SAOS ait un impact direct sur la fonction diastolique du VG. L'indépendance de cette association reste assez discutée [55, 57-60], du fait notamment de certains biais confusionnels, tels que l'HTA [55]. La méthode utilisée pour évaluer la fonction diastolique est essentielle et diffère selon les études. Le doppler mitral peut être insuffisant pour dépister une dysfonction diastolique précoce. Le doppler tissulaire est un examen beaucoup plus sensible [132, 133], surtout chez les sujets dont la fonction systolique est conservée [134]. Ainsi, Niroumand et coll. [57], dans une étude menée sur une très large population, n'ont pas révélé d'association indépendante entre SAOS et dysfonction diastolique, sur le simple rapport E/A, à l'inverse de Kim et coll. [60] qui se sont appuyés sur les données du doppler tissulaire, montrant une diminution significative de l'onde Ea chez les patients les plus sévèrement apnéiques, et une corrélation indépendante entre l'IAH et le rapport E/Ea. Peut-être nos résultats auraient-ils été plus significatifs si nous avions utilisé le doppler tissulaire ?

Mécanismes physiopathologiques

Les modifications cardiaques structurales et fonctionnelles sont liés à une augmentation de la post charge ventriculaire gauche, en rapport avec plusieurs mécanismes. D'une part, les épisodes répétés d'hypoxie et de micro éveils nocturnes, par l'hyperactivité sympathique engendrée, contribuent à une augmentation de la PA [3, 5]. D'autre part, la négativation accrue des pressions intra thoraciques, générée par les efforts inspiratoires inutiles au cours des apnées obstructives, ont pour conséquence directe une élévation de la pression transmurale [135-137] et de la post charge du VG, de façon indépendante à la PA. Cette surcharge de pression ventriculaire gauche, au niveau cellulaire, ralentit le transfert de calcium du cytosol, altérant donc la relaxation ventriculaire [138]. Ainsi, des études ont montré que la surcharge de pression elle-même pouvait être responsable d'une dysfonction diastolique [139]. D'autre part, cette modification hémodynamique est la cause d'une hypertrophie myocardique et d'une fibrose interstitielle qui diminuent la compliance ventriculaire [140].

Anomalies cardiaques et artérielles, une seule et même maladie ?

Enfin, notre étude, comme d'autres [115, 141-143], suggère que la rigidité artérielle est un mécanisme possible contribuant au remodelage et à la dysfonction ventriculaire gauche dans le SAOS. On constate ainsi une corrélation univariée significative entre d'une part la MVG ind 2,7, le rapport E/A et l'onde A, et d'autre part la VOP et la PP clinique. En effet, l'aorte reçoit 50% du volume ventriculaire gauche en systole, et agit comme une chambre élastique ; l'augmentation de la rigidité artérielle contribue de fait à une augmentation de la post charge ventriculaire, et donc à la survenue d'une HVG et d'une dysfonction diastolique. Ces résultats avaient déjà été mis en évidence dans la population générale, tant pour la VOP que pour la PP [51, 144], et ce quelque soit le statut tensionnel.

Pour conclure, notre étude est donc la première à révéler, à un stade si précoce, une association entre la sévérité du SAOS et la MVG, indépendante de la PA et d'éventuels autres facteurs confondants. Cette anomalie structurale est associée à une dysfonction diastolique du VG, en rapport avec la sévérité du SAOS, mais ce dernier ne semble pas directement en cause.

Rappelons que l'hypertrophie et la dysfonction diastolique du VG sont associées à une morbi mortalité cardiovasculaire importante, en rapport notamment avec la survenue d'une insuffisance cardiaque [140, 145, 146].

SAOS
et anomalies cardiaques

Atteinte débutante :
HVG 5 à 9,5%
Trouble relaxation 17,5%

Relation SAOS / MVG :
Relation « dose réponse »
MVG ↔ SaO2 moyenne
Association indépendante

Relation SAOS / fonction diastolique :
Trouble de la relaxation
Relation « dose réponse »
E/A ↔ SaO2 moy,
Onde A ↔ IAH
Association non indépendante

Il est donc essentiel de dépister ces anomalies chez les patients porteurs d'un SAOS, même à un stade précoce de la maladie, par la réalisation systématique d'une échographie cardiaque, couplée à l'utilisation du doppler. Cela est d'autant plus vrai que ces anomalies peuvent être réversibles après un traitement par PPC [54, 58].

5.4. Limites de l'étude

Tout d'abord, il s'agit d'une étude non contrôlée. Par ailleurs, l'examen échographique cardiaque est un examen opérateur-dépendant. Pour cette raison il n'a été pratiqué que par un seul praticien expérimenté, afin de se défaire de la variabilité inter observateur. Comme nous l'avons déjà dit, l'évaluation de la fonction diastolique est incomplète, certains paramètres n'ayant pas été déterminés (temps de décélération mitral, temps de relaxation iso volumique, doppler tissulaire à l'anneau mitral). Cependant, les recommandations européennes sur la prise en charge de l'HTA mettent en avant le doppler mitral, comme dans notre étude [69].

Notre étude présente plusieurs points forts : il s'agit tout d'abord d'une étude prospective menée sur un large échantillon. De plus, le fait d'étudier une population jeune, très modérément obèse, sans pathologie cardiovasculaire patente, diabète, ni traitement vasoactif, rend la relation entre la sévérité du SAOS et les différentes atteintes cardiovasculaires puissante. Enfin, il s'agit de la seule étude, à notre connaissance, à avoir évalué l'ensemble de ces paramètres cardiaques et vasculaires simultanément et à un stade si précoce de la maladie.

5.5. Conclusion

Notre population d'âge moyen, sans pathologie cardiovasculaire patente, présente des signes précoces d'athérosclérose et un retentissement cardiaque débutant. La corrélation entre l'EIM, la MVG ind2,7 et le rapport E/A d'une part, et la SaO2 moyenne d'autre part, suggère que la sévérité du SAOS joue un rôle important dans la progression athérosclérotique et dans la survenue d'une hypertrophie ou d'une dysfonction diastolique du VG.

L'analyse, par des méthodes non invasives, des modifications fonctionnelles et structurales cardiaques et artérielles des patients apnéiques pourrait permettre d'améliorer la stratification du risque cardiovasculaire par rapport à la « simple » analyse des facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Une standardisation et une généralisation de ces tests au cours du SAOS permettraient d'identifier les candidats à une thérapeutique plus précoce et plus agressive.

Enfin, ces modifications structurales et fonctionnelles, qui ont une implication directe dans la survenue d'évènements cardiovasculaires, mènent à considérer le SAOS comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière.

Etude des anomalies structurales et fonctionnelles cardiovasculaires chez 130 patients porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Thèse soutenue par Marie NADRA

CONCLUSION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente, associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire importante, en partie en rapport avec un processus athérosclérotique. Le but de notre étude sera d'évaluer, grâce à des méthodes non invasives, les modifications vasculaires structurales et fonctionnelles à un stade précoce du SAOS, ainsi que le retentissement cardiaque infraclinique, selon la sévérité de la maladie.

Nous avons réalisé une étude prospective chez 130 patients nouvellement diagnostiqués pour un SAOS (109 hommes, âge = 49 ± 10 ans, IMC = 26,5 ± 3 kg/m²), répartis en deux groupes selon la sévérité de la maladie, estimée par la médiane d'index apnées-hypopnées (IAH) : groupes A (IAH < 37/h) et B (IAH > 37/h). Les patients hypertendus et/ou diabétiques connus n'ont pas été inclus. Tous les patients ont bénéficié des examens suivants: 1) une mesure clinique et ambulatoire de leur pression artérielle ; 2) une polysomnographie ou polygraphie de ventilation ; 3) une échographie cardiaque transthoracique ; 4) une analyse des modifications structurales des artères carotides par échographie, avec mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) et recherche de plaques athéromateuses ; 5) une analyse des modifications fonctionnelles artérielles par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémoral et de la pression artérielle pulsée (PP) ; 6) une analyse des paramètres biologiques glucido-lipidiques et de la fonction rénale.

Les groupes sont comparables sur l'âge, le sexe, le tabagisme, et l'ensemble des paramètres biologiques. Les patients du groupe B présentent un IMC plus élevé (p = 0,001).
Résultats : 75% des patients sont hypertendus, cliniquement et/ou en MAPA. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes A et B pour l'ensemble des valeurs tensionnelles, mais le profil « non dipper » est plus fréquent dans le groupe B (52% vs 34%, p = 0,025).

Dans le groupe B, les épaisseurs de paroi du ventricule gauche (VG) et la masse du VG (MVG) sont significativement plus élevées que dans le groupe A. La MVG indexée à la taille élevée à la puissance 2,7 (MVG ind2,7) est indépendamment corrélée à la saturation moyenne nocturne en oxygène (SaO2 moyenne). Concernant la fonction diastolique du VG, la vélocité des ondes E, A, et le rapport E/A ne diffèrent pas entre les groupes A et B, mais le rapport E/A est plus bas chez les patients dont la SaO2 moyenne est inférieure à 93,5% (1,29 ± 0,36 vs 1,45 ± 0,40, p = 0,018). Le rapport E/A est corrélé à la SaO2 moyenne et la vélocité de l'onde A, à l'IAH.

Il n'existe pas de différences significatives entre les groupes A et B pour l'EIM, la présence de plaques athéromateuses, la VOP et la PP. L'EIM est corrélée à la SaO2 moyenne. Les patients dont la SaO2 moyenne est inférieure à 93,5% présentent plus fréquemment une hypertrophie pariétale carotidienne que les patients avec une SaO2 moyenne > 93,5% (29,5% vs 16%, p = 0,056). La VOP et la PP ne sont corrélées à aucun paramètre de sévérité du SAOS.

En conclusion, cette population d'âge moyen sans pathologie cardiovasculaire patente, présente des signes précoces d'athérosclérose, et un retentissement cardiaque débutant. La corrélation entre l'EIM, la MVG ind2,7 et le rapport E/A d'une part, et la SaO2 moyenne d'autre part, suggère que la sévérité du SAOS joue un rôle important dans la progression athérosclérotique et dans la survenue d'une hypertrophie ou d'une dysfonction diastolique du VG. Ces modifications structurales et fonctionnelles font le lit des évènements cardiovasculaires chez les patients porteurs d'un SAOS. Il reste maintenant à déterminer la place des différentes explorations réalisées dans le bilan des patients apnéiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 2/6/2008

LE DOYEN

B. SELE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R. DE MEDECINE GRENOBLE

LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR J. MACHECOURT

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kapur, V., et al., *Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities.* Sleep Breath, 2002. **6**(2): p. 49-54.
2. Young, T., P.E. Peppard, and D.J. Gottlieb, *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(9): p. 1217-39.
3. Leuenberger, U., et al., *Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia.* J Appl Physiol, 1995. **79**(2): p. 581-8.
4. Somers, V.K., et al., *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.* J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1897-904.
5. Narkiewicz, K. and V.K. Somers, *The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension.* J Hypertens, 1997. **15**(12 Pt 2): p. 1613-9.
6. Kourembanas, S., et al., *Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium.* J Clin Invest, 1991. **88**(3): p. 1054-7.
7. Pratt-Ubunama, M.N., et al., *Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension.* Chest, 2007. **131**(2): p. 453-9.
8. Lavie, L., *Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder.* Sleep Med Rev, 2003. **7**(1): p. 35-51.
9. Ohga, E., et al., *Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1.* J Appl Physiol, 2003. **94**(1): p. 179-84.
10. Svatikova, A., et al., *Oxidative stress in obstructive sleep apnoea.* Eur Heart J, 2005. **26**(22): p. 2435-9.
11. Ciftci, T.U., et al., *The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome.* Cytokine, 2004. **28**(2): p. 87-91.
12. Schulz, R., et al., *Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 566-70.
13. Shamsuzzaman, A.S., et al., *Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea.* Circulation, 2002. **105**(21): p. 2462-4.
14. Itzhaki, S., et al., *Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia.* Sleep, 2005. **28**(5): p. 594-600.
15. Nieto, F.J., et al., *Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults.* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 354-60.
16. Olson, L.J., E.J. Olson, and V.K. Somers, *Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease.* Chest, 2004. **126**(2): p. 339-41.
17. von Kanel, R., et al., *Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors.* Chest, 2007. **131**(3): p. 733-9.
18. Wolk, R., T. Kara, and V.K. Somers, *Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease.* Circulation, 2003. **108**(1): p. 9-12.
19. Lavie, P., L. Lavie, and P. Herer, *All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age.* Eur Respir J, 2005. **25**(3): p. 514-20.
20. Baguet, J.P., K. Narkiewicz, and J.M. Mallion, *Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension.* J Hypertens, 2006. **24**(1): p. 205-8.
21. Nieto, F.J., et al., *Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study.* JAMA, 2000. **283**(14): p. 1829-36.
22. Peppard, P.E., et al., *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.* N Engl J Med, 2000. **342**(19): p. 1378-84.
23. Young, T., et al., *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension.* Arch Intern Med, 1997. **157**(15): p. 1746-52.

24. Hung, J., et al., *Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men.* Lancet, 1990. **336**(8710): p. 261-4.
25. Mooe, T., et al., *Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(10 Pt 1): p. 1910-3.
26. Arzt, M., et al., *Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(11): p. 1447-51.
27. Bassetti, C.L., M. Milanova, and M. Gugger, *Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome.* Stroke, 2006. **37**(4): p. 967-72.
28. Yaggi, H.K., et al., *Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death.* N Engl J Med, 2005. **353**(19): p. 2034-41.
29. Ancoli-Israel, S., et al., *The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men.* Chest, 2003. **124**(4): p. 1400-5.
30. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations.* Circulation, 1998. **97**(21): p. 2154-9.
31. Kanagala, R., et al., *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation.* Circulation, 2003. **107**(20): p. 2589-94.
32. Miller, W.P., *Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance.* Am J Med, 1982. **73**(3): p. 317-21.
33. Stevenson, I.H., et al., *Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function.* Eur Heart J, 2008. **29**(13): p. 1662-9.
34. Baguet, J.P., et al., *Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility.* J Hum Hypertens, 2003. **17**(6): p. 407-12.
35. O'Rourke, M.F., et al., *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values.* Am J Hypertens, 2002. **15**(5): p. 426-44.
36. Asmar, R., et al., *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies.* Hypertension, 1995. **26**(3): p. 485-90.
37. van Popele, N.M., et al., *Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study.* Stroke, 2001. **32**(2): p. 454-60.
38. Herrington, D.M., et al., *Relationship between arterial stiffness and subclinical aortic atherosclerosis.* Circulation, 2004. **110**(4): p. 432-7.
39. Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients.* Hypertension, 1999. **33**(5): p. 1111-7.
40. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.* Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
41. Willum-Hansen, T., et al., *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population.* Circulation, 2006. **113**(5): p. 664-70.
42. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension.* Stroke, 2003. **34**(5): p. 1203-6.
43. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study.* Circulation, 2006. **113**(5): p. 657-63.
44. Boutouyrie, P., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study.* Hypertension, 2002. **39**(1): p. 10-5.
45. Grobbee, D.E. and M.L. Bots, *Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis.* J Intern Med, 1994. **236**(5): p. 567-73.
46. Pignoli, P., et al., *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.* Circulation, 1986. **74**(6): p. 1399-406.

47. Ebrahim, S., et al., *Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study.* Stroke, 1999. **30**(4): p. 841-50.
48. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.* N Engl J Med, 1999. **340**(1): p. 14-22.
49. Lonn, E., et al., *Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE).* Circulation, 2001. **103**(7): p. 919-25.
50. Simon, A., et al., *Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes.* Circulation, 2001. **103**(24): p. 2949-54.
51. Jokiniitty, J.M., et al., *Pulse pressure is the best predictor of future left ventricular mass and change in left ventricular mass: 10 years of follow-up.* J Hypertens, 2001. **19**(11): p. 2047-54.
52. Saba, P.S., et al., *Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects.* J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(7): p. 1873-80.
53. Roman, M.J., et al., *Impact of arterial stiffening on left ventricular structure.* Hypertension, 2000. **36**(4): p. 489-94.
54. Cloward, T.V., et al., *Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure.* Chest, 2003. **124**(2): p. 594-601.
55. Dursunoglu, D., et al., *Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function.* Eur Respir J, 2005. **26**(2): p. 283-8.
56. Kraiczi, H., et al., *Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population.* J Hypertens, 2001. **19**(11): p. 2071-8.
57. Niroumand, M., et al., *Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1632-6.
58. Arias, M.A., et al., *Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men.* Circulation, 2005. **112**(3): p. 375-83.
59. Fung, J.W., et al., *Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction.* Chest, 2002. **121**(2): p. 422-9.
60. Kim, S.H., et al., *Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function.* Am J Cardiol, 2008. **101**(11): p. 1663-8.
61. Altin, R., et al., *Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome.* J Clin Ultrasound, 2005. **33**(2): p. 80-6.
62. Baguet, J.P., et al., *The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence.* Chest, 2005. **128**(5): p. 3407-12.
63. Kaynak, D., et al., *Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries?* Eur J Neurol, 2003. **10**(5): p. 487-93.
64. Minoguchi, K., et al., *Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(5): p. 625-30.
65. Schulz, R., et al., *Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea.* Eur Respir J, 2005. **25**(1): p. 69-74.
66. Silvestrini, M., et al., *Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome.* Stroke, 2002. **33**(7): p. 1782-5.
67. Suzuki, T., et al., *Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness.* Sleep, 2004. **27**(1): p. 129-33.
68. Wattanakit, K., et al., *Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness.* Atherosclerosis, 2008. **197**(1): p. 125-31.

69. Mancia, G., et al., *2007 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, 2007. **25**(6): p. 1105-87.
70. Pickering, T., *Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel.* Am J Hypertens, 1996. **9**(1): p. 1-11.
71. Devereux, R.B., et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings.* Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 450-8.
72. Lauer, M.S., et al., *A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size.* Am J Cardiol, 1994. **74**(5): p. 487-91.
73. Koren, M.J., et al., *Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension.* Ann Intern Med, 1991. **114**(5): p. 345-52.
74. Hla, K.M., et al., *Sleep apnea and hypertension. A population-based study.* Ann Intern Med, 1994. **120**(5): p. 382-8.
75. Sjostrom, C., et al., *Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study.* Thorax, 2002. **57**(7): p. 602-7.
76. Fletcher, E.C., et al., *Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension.* Ann Intern Med, 1985. **103**(2): p. 190-5.
77. Lavie, P., P. Herer, and V. Hoffstein, *Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study.* BMJ, 2000. **320**(7233): p. 479-82.
78. Grote, L., J. Hedner, and J.H. Peter, *Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder.* J Hypertens, 2001. **19**(4): p. 683-90.
79. Grote, L., et al., *Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): p. 1875-82.
80. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.* JAMA, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
81. Sega, R., et al., *Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study).* Circulation, 2001. **104**(12): p. 1385-92.
82. Baguet, J.P., et al., *Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients.* J Hypertens, 2005. **23**(3): p. 521-7.
83. Baguet, J.P., et al., *Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome.* J Hypertens, 2008. **26**(5): p. 885-92.
84. Davies, R.J., et al., *Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans.* J Appl Physiol, 1993. **74**(3): p. 1123-30.
85. Morgan, B.J., et al., *Blood pressure perturbations caused by subclinical sleep-disordered breathing.* Sleep, 1998. **21**(7): p. 737-46.
86. Weiss, J.W., et al., *Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea.* Sleep, 1996. **19**(5): p. 388-97.
87. Lesske, J., et al., *Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system.* J Hypertens, 1997. **15**(12 Pt 2): p. 1593-603.
88. Kanagy, N.L., B.R. Walker, and L.D. Nelin, *Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension.* Hypertension, 2001. **37**(2 Part 2): p. 511-5.
89. Moller, D.S., et al., *Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea.* Am J Hypertens, 2003. **16**(4): p. 274-80.
90. Wilcox, C.S., *Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function.* Curr Hypertens Rep, 2002. **4**(2): p. 160-6.

91. Sung, K.C., et al., *High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension.* Am J Hypertens, 2003. **16**(6): p. 429-33.
92. Kato, M., et al., *Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea.* Circulation, 2000. **102**(21): p. 2607-10.
93. Hla, K.M., et al., *Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study.* Sleep, 2008. **31**(6): p. 795-800.
94. Stradling, J.R., et al., *Which aspects of breathing during sleep influence the overnight fall of blood pressure in a community population?* Thorax, 2000. **55**(5): p. 393-8.
95. Suzuki, M., et al., *Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients.* Sleep, 1996. **19**(5): p. 382-7.
96. Akashiba, T., et al., *Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea.* Sleep, 1999. **22**(7): p. 849-53.
97. Bianchi, S., et al., *Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension.* Am J Hypertens, 1994. **7**(1): p. 23-9.
98. Ferrara, A.L., et al., *Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status.* Am J Hypertens, 1998. **11**(11 Pt 1): p. 1352-7.
99. Muller, J.E., et al., *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction.* N Engl J Med, 1985. **313**(21): p. 1315-22.
100. Routledge, F.S., J.A. McFetridge-Durdle, and C.R. Dean, *Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review.* Can J Cardiol, 2007. **23**(2): p. 132-8.
101. Tsementzis, S.A., et al., *Diurnal variation of and activity during the onset of stroke.* Neurosurgery, 1985. **17**(6): p. 901-4.
102. Ohkubo, T., et al., *Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study.* J Hypertens, 2002. **20**(11): p. 2183-9.
103. Sharabi, Y., et al., *Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening.* Am J Hypertens, 2003. **16**(3): p. 236-9.
104. Rosfors, S., et al., *Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation.* Stroke, 1998. **29**(7): p. 1378-82.
105. Sass, C., et al., *Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure.* J Hypertens, 1998. **16**(11): p. 1593-602.
106. Simanonok, J.P., *Non-ischemic hypoxia of the arterial wall is a primary cause of atherosclerosis.* Med Hypotheses, 1996. **46**(2): p. 155-61.
107. Gainer, J.L., *Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis.* Atherosclerosis, 1987. **68**(3): p. 263-6.
108. Okamoto, R., et al., *The effect of oxygen on the development of atherosclerosis in WHHL rabbits.* Atherosclerosis, 1983. **47**(1): p. 47-53.
109. Kourembanas, S., et al., *Hypoxic responses of vascular cells.* Chest, 1998. **114**(1 Suppl): p. 25S-28S.
110. Ip, M.S., et al., *Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment.* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 348-53.
111. Homma, S., et al., *Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians.* Stroke, 2001. **32**(4): p. 830-5.
112. Sander, D. and J. Klingelhofer, *Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis.* Neurology, 1996. **47**(2): p. 500-7.

113. Bonithon-Kopp, C., et al., *Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(2): p. 310-6.
114. Vaitkevicius, P.V., et al., *Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults.* Circulation, 1993. **88**(4 Pt 1): p. 1456-62.
115. Drager, L.F., et al., *Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling.* Chest, 2007. **131**(5): p. 1379-86.
116. Drager, L.F., et al., *Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(5): p. 613-8.
117. Protogerou, A.D., et al., *Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities.* J Hum Hypertens, 2008. **22**(6): p. 415-22.
118. Tsioufis, C., et al., *The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects.* J Hypertens, 2007. **25**(1): p. 141-6.
119. Zureik, M., et al., *Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness.* J Hypertens, 2002. **20**(1): p. 85-93.
120. Cheng, K.S., et al., *A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors.* Cardiovasc Res, 2002. **54**(3): p. 528-38.
121. Zakopoulos, N.A., et al., *Pulse pressure in normotensives: a marker of cardiovascular disease.* Am J Hypertens, 2001. **14**(3): p. 195-9.
122. Drager, L.F., et al., *Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(7): p. 706-12.
123. Davies, R.J., et al., *Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment.* Clin Sci (Lond), 1994. **86**(4): p. 417-24.
124. Hedner, J., H. Ejnell, and K. Caidahl, *Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea.* J Hypertens, 1990. **8**(10): p. 941-6.
125. Noda, A., et al., *Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome.* Chest, 1995. **107**(6): p. 1538-44.
126. Galderisi, M., et al., *Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study).* Am J Cardiol, 1991. **68**(1): p. 85-9.
127. Ruddy, T.D., et al., *The relationship of cardiac diastolic dysfunction to concurrent hormonal and metabolic status in type I diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab, 1988. **66**(1): p. 113-8.
128. Sasson, Z., et al., *Left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function.* Can J Cardiol, 1996. **12**(3): p. 257-63.
129. Schulman, S.P., et al., *The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients.* N Engl J Med, 1990. **322**(19): p. 1350-6.
130. Pickering, T.G., *The role of ambulatory monitoring in reducing the errors associated with blood pressure measurement.* Herz, 1989. **14**(4): p. 214-20.
131. Chan, J., et al., *Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure.* Chest, 1997. **111**(6): p. 1488-93.
132. Dokainish, H., *Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function.* Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(5): p. 437-41.
133. Rodriguez, L., et al., *Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy.* Am Heart J, 1996. **131**(5): p. 982-7.

134. Kasner, M., et al., *Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study.* Circulation, 2007. **116**(6): p. 637-47.
135. Bradley, T.D., et al., *Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure.* Chest, 2001. **119**(6): p. 1827-35.
136. Buda, A.J., et al., *Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance.* N Engl J Med, 1979. **301**(9): p. 453-9.
137. Virolainen, J., et al., *Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation.* J Appl Physiol, 1995. **79**(2): p. 455-60.
138. Arai, M., et al., *Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium.* Circ Res, 1993. **72**(2): p. 463-9.
139. Gaasch, W.H., et al., *Myocardial relaxation. II. Hemodynamic determinants of rate of left ventricular isovolumic pressure decline.* Am J Physiol, 1980. **239**(1): p. H1-6.
140. Lorell, B.H. and B.A. Carabello, *Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis.* Circulation, 2000. **102**(4): p. 470-9.
141. Kasikcioglu, H.A., et al., *Aortic elastic properties and left ventricular diastolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea.* Heart Vessels, 2005. **20**(6): p. 239-44.
142. Tanriverdi, H., et al., *Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters: relationship to left ventricular mass and function.* Circ J, 2006. **70**(6): p. 737-43.
143. Tavil, Y., et al., *The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension.* J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(4): p. 366-72.
144. Toprak, A., et al., *Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study).* Am J Cardiol, 2009. **103**(7): p. 978-84.
145. Levy, D., et al., *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.* N Engl J Med, 1990. **322**(22): p. 1561-6.
146. Bonow, R.O. and J.E. Udelson, *Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management.* Ann Intern Med, 1992. **117**(6): p. 502-10.