



**HAL**  
open science

**Effet de la ventilation par pression positive continue sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil et une hypertension artérielle résistante : analyse de l'étude RHOOSAS**

Sandra Jost Turrillot

► **To cite this version:**

Sandra Jost Turrillot. Effet de la ventilation par pression positive continue sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil et une hypertension artérielle résistante : analyse de l'étude RHOOSAS. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01077853

**HAL Id: dumas-01077853**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01077853>**

Submitted on 27 Oct 2014

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

**Effet de la ventilation par pression positive continue sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil et une hypertension artérielle résistante.**

**Analyse de l'étude RHOOSAS.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant  
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 23 septembre 2014

Par Madame JOST TURRILLOT Sandra

Née le : 29/08/1986 à Vienne (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de Cardiologie et Maladies cardiovasculaires

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO

Président

Monsieur le Professeur Jean Louis PEPIN

Monsieur le Professeur Pierre Yves BENHAMOU

Monsieur le Docteur Gilles BARONE-ROCHETTE

Monsieur le Professeur Jean Philippe BAGUET

Directeur

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Vanzetto :

C'est un honneur pour moi que vous présidiez ma soutenance de thèse. Merci pour votre enseignement et votre disponibilité tout au long de mon internat. Apprendre à vos côtés est une chance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Baguet :

Merci Jean Philippe de m'avoir dirigée et accompagnée dans ce travail de thèse mais également depuis le début de mon internat. Les visites avec vous ont été riches d'enseignements. C'était un réel plaisir de travailler à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pépin :

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et ainsi apporter votre expertise à ce sujet.

A Monsieur le Professeur BENHAMOU :

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Merci de l'intérêt porté à ce travail.

A Monsieur le Docteur Barone-Rochette :

Merci pour ta bonne humeur, ton dynamisme et ta disponibilité durant ces quatre années d'internat. Ton investissement et ta passion pour la cardiologie sont un exemple pour moi. C'est un réel plaisir de te compter parmi ce jury.

A Côme, pour m'avoir soutenue, consolée, encouragée, supportée, motivée, et bien plus encore pendant toutes ces belles années d'externat et d'internat. Le temps passe vite à tes côtés car ce n'est que du bonheur !

A mes parents pour leur soutien sans faille : votre présence bienveillante m'a été d'une grande aide dans les moments de doute de ces dix dernières années, c'est grâce à vous que j'ai pu réussir mes études de médecine.

Et merci aussi pour l'assistante technique! Maman pour tes Tupperware du dimanche soir des débuts, et Papa pour ta hotline réparation/dépannage 24h/24!

A Stéphanie : merci de m'avoir supportée pendant les années studio à Gerland ! J'ai pu compter sur toi en toutes circonstances et je sais que ça continuera. Merci d'être là.

A Pascal et Charlotte : c'est une chance pour moi de vous avoir. Merci pour votre soutien et toutes ces merveilleuses petites attentions que vous avez eues pour moi !!

A toute ma famille : merci pour vos encouragements.

A la Team Lyon Sud : Vio, Matouf, Zaz, Lorène, Noch car sans vous rien n'aurait été pareil !! Je vous aime !

A tous mes cointernes de cardio : Benoît et Charlotte qui sont maintenant des grands, Marie, Mélanie, Armelle, Corinne, Emilie, Laura, Aure-Elise, Katell, Adrien, et les plus jeunes : Nicolas, Thomas, Matthieu, Elodie.

A toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mes 4 années d'internat : cardiologie B/C, néphrologie, réanimation CVT, cardiologie du CH d'Annecy, et un immense merci à tout le personnel du 8A pour m'avoir accompagnée et rassurée lors de mes premières gardes d'USIC souvent bien remplies !

*« Savoir que l'on sait ce que l'on sait, et savoir que l'on ne sait pas ce que l'on ne sait pas :  
voilà la véritable intelligence. »  
Confucius*

*« L'expérimentateur qui ne sait pas ce qu'il cherche ne comprend pas ce qu'il trouve. »  
Claude Bernard*

## **Table des matières**

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>5</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>6</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>Matériel et méthode.....</b>	<b>8</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>12</b>
Etude des données à l'inclusion .....	13
Etudes des données lors du suivi.....	16
<b>Discussion.....</b>	<b>19</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusion signée par le président du jury .....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>25</b>
<b>Liste des PU-PH et MCU-PH, CHU de Grenoble.....</b>	<b>29</b>

## **Liste des abréviations**

CRP us : CRP ultrasensible

ECG : électrocardiogramme

FC : fréquence cardiaque

HTA : hypertension artérielle

IAH : index apnées-hypopnées

IMVG : index de masse ventriculaire gauche

MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle

MVG : masse ventriculaire gauche

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

PPC : pression positive continue

PSG : polysomnographie

SaO2 : saturation en oxygène

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

## **Résumé**

**Contexte:** Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une des causes les plus fréquentes d'hypertension artérielle (HTA) résistante. Le traitement par pression positive continue (PPC) permet une baisse de PA variable selon les études mais qui semble modérée. Peu d'études randomisées se sont intéressés spécifiquement à l'effet de la PPC dans l'HTA résistante. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'effet de la PPC sur la PA de patients hypertendus résistants porteur d'un SAOS.

**Matériel et méthode:** Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en simple aveugle, avec un groupe témoin. Les patients apnéiques avec indication de traitement par PPC pour leur SAOS ont été randomisés en deux groupes : PPC placebo et PPC active. Le suivi était de 6 mois dans le groupe PPC active, et de 9 mois dans le groupe PPC placebo (3 mois de PPC placebo puis 6 mois de PPC active). Le critère principal d'évaluation était la PA évaluée par MAPA après 3 mois de traitement (par PPC active ou PPC placebo), ainsi qu'après 6 mois de traitement par PPC active. Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'effet de la PPC sur les paramètres métaboliques.

**Résultats:** 61 patients hypertendus résistants ont été inclus dans l'étude dont 33 (54%) avec SAOS. Ces derniers ont été randomisés en deux groupes: 17 dans le groupe PPC placebo et 16 dans le groupe PPC active. Les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge moyen  $60,4 \pm 9,4$  ans, IMC  $29,4 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>, index d'apnées-hypopnées  $44,8 \pm 26,8$ /h, PA systolique (PAS) des 24h  $141,2 \pm 11,8$  mmHg, PA diastolique (PAD) des 24h  $82,6 \pm 10,0$  mmHg et une moyenne de 3,7 traitements antihypertenseurs. 50% des patients sous PPC ont utilisé leur ventilation  $\geq 4$ h/nuit.

Après 6 mois de ventilation par PPC active (quel que soit le groupe de randomisation initial), les PAS et PAD nocturnes étaient significativement abaissées par rapport à l'inclusion, respectivement  $-5,5$  mmHg ( $p=0,022$ ) et  $-4$  mmHg ( $p=0,015$ ). Il n'y a pas eu de baisse significative sur la PA des 24H et la PA de jour. La PPC a permis de rétablir un profil dipper sur la PAS chez un nombre significatif de patients ( $64,5\%$  vs  $35,5\%$  avant ventilation ;  $p=0,047$ ). Après 3 mois de traitement, il n'existait pas de différence significative sur les paramètres tensionnels entre le groupe placebo et le groupe PPC active.

Après 6 mois de PPC active, l'insulinémie tendait à diminuer ce qui peut faire supposer un effet insulino-sensibilisateur de la ventilation.

**Conclusion:** Chez les patients ayant un SAOS et une HTA résistante, un traitement par PPC pendant 6 mois est efficace pour diminuer la PAS et la PAD nocturnes même si l'effet placebo ne semble pas négligeable.

**Mots clés :** Syndrome d'apnées obstructives du sommeil, hypertension artérielle résistante, ventilation par pression positive continue.

## INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un important problème de santé publique à travers le monde. Sa prévalence est élevée, puisqu'elle touche environ 15 millions de français dont 12 millions sont traités (1). Ces patients sont à risque de développer des maladies telles que des accidents vasculaires cérébraux, des coronaropathies, une insuffisance cardiaque, ou une maladie rénale chronique.

Malgré un nombre important et une grande diversité des traitements antihypertenseurs, la proportion de patients ayant une HTA contrôlée est faible puisque l'on estime à 50% le nombre d'hypertendus à l'objectif tensionnel (2).

Parmi les patients non contrôlés, certains sont porteurs d'une HTA résistante (ou réfractaire) définie par une pression artérielle (PA)  $\geq 140/90$  mmHg malgré les règles hygiéno-diététiques et l'utilisation de trois classes thérapeutiques à doses adéquates incluant un diurétique thiazidique (22). Ce type d'HTA touche environ 10% de la population des hypertendus (3). Sa présence nécessite d'éliminer une pseudo résistance par erreur de mesure, effet blouse blanche ou inobservance au traitement. Une fois le diagnostic d'HTA résistante établi après réalisation d'une mesure ambulatoire (automesure ou mesure ambulatoire de la PA des 24 heures [MAPA]) un ou plusieurs facteurs contributifs doivent être recherchés, notamment une cause iatrogène (corticothérapie, traitement oestroprogestatif,...), un non respect des règles hygiéno-diététiques (consommation excessive de sel, d'alcool), une HTA secondaire.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une des causes les plus fréquentes d'HTA résistante puisqu'il est présent chez plus de 70% des sujets hypertendus résistants (4), voire plus selon certaines études (5). La sévérité de l'HTA semble proportionnelle à celle du SAOS (5-6).

Le SAOS est caractérisé par un collapsus plus ou moins complet des voies aériennes supérieures survenant de manière répétée au cours du sommeil. Les apnées ont pour conséquence des épisodes transitoires d'hypoxie avec désaturation en oxygène, hypercapnie, augmentation des efforts respiratoires et survenue de microréveils. Cela peut entraîner une symptomatologie variée telle qu'une fatigue excessive, une hypersomnolence diurne, des difficultés de concentration, des céphalées,... Le SAOS est également clairement associé à une augmentation du risque cardiovasculaire (7). Les mécanismes physiopathologiques explicatifs ne sont pour l'heure pas tous élucidés mais il existe une association de facteurs incluant une hyperactivation du système nerveux sympathique, une activation de certaines voies de l'inflammation, une dysfonction endothéliale, une dysfonction métabolique avec en particulier une insulino-résistance et des troubles du métabolisme lipidique (8-14).

Le lien entre SAOS et HTA est bien établi (23) (24) (25). Il est indépendant de certains facteurs confondants comme l'obésité et l'âge. Le mécanisme principal semble être une activation du tonus sympathique secondaire aux micro-réveils.

Le traitement de référence du SAOS consiste à appliquer une pression positive continue (PPC) dans les voies aériennes supérieures afin de lever l'obstruction. Cette thérapeutique réduit les symptômes d'hypersomnolence et semble pouvoir diminuer les événements cardiovasculaires et la mortalité (15-16).

Plusieurs études ont montré une baisse de la PA sous PPC (17-19). Cependant, des méta-analyses suggèrent que cette baisse est modérée et dépendante de la sévérité du SAOS et de l'observance à la PPC (20-21).

Seules 3 études randomisées et contrôlées ont étudié spécifiquement l'effet de la PPC dans l'HTA résistante (26) (27) (28). Ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse qui retrouvait une baisse significative de la PA systolique (PAS) et diastolique (PAD) des 24h (mesurées par MAPA) de l'ordre de 4 mmHg (29).

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'effet de la PPC sur la PA de patients hypertendus résistants porteurs d'un SAOS. Les patients appareillés par PPC active seront comparés à un groupe PPC placebo.

Les objectifs secondaires sont de:

- Déterminer la prévalence du SAOS dans la population de patients hypertendus résistants.
- Comparer les paramètres tensionnels chez des patients hypertendus résistants en fonction de la présence ou non d'un SAOS.
- Comparer les paramètres de l'écho-doppler cardiaque et certains paramètres biologiques (métabolisme glucidique et lipidique, BNP (Brain Natriotic Peptid), CRPus chez des patients hypertendus résistants en fonction de la présence ou non d'un SAOS.
- Evaluer l'effet de la PPC sur les paramètres métaboliques et sur la consommation en médicaments antihypertenseurs.

## MATERIEL ET METHODE

### Schéma de l'étude et sélection des patients

L'étude RHOOSAS (Study of the Relationships Between Refractory Hypertension, Overweight/Obesity and Sleep Apnea Syndrome) est une étude multicentrique (Grenoble, Poitiers et Lille), randomisée, en simple aveugle, avec un groupe témoin. Les patients hypertendus résistants non apnéiques ont été comparés aux porteurs d'un SAOS à l'inclusion puis il n'y avait pas de suivi. Les patients apnéiques avec indication de traitement par PPC pour leur SAOS ont été randomisés en deux groupes : PPC placebo et PPC active. Le suivi était de 6 mois dans le groupe PPC active, et de 9 mois dans le bras PPC placebo car l'appareillage a été activé au bout de 3 mois pour permettre une ventilation par PPC active pendant 6 mois (figure 1).

Les patients ont bénéficié d'un bilan clinique et biologique ainsi que d'une MAPA à l'inclusion, puis après 3 mois de traitement (par PPC active ou PPC placebo selon la randomisation effectuée), ainsi qu'après 6 mois de traitement par PPC active.

Les patients ont été recrutés par les unités de consultation d'HTA des centres participants.

Les patients éligibles à participer à l'étude étaient ceux présentant une HTA résistante confirmée en MAPA, âgés de 18 à 75 ans, ayant bénéficié de la recherche d'un SAOS par polysomnographie (PSG) ou polygraphie de ventilation nocturne le mois précédant l'inclusion dans l'étude, et ayant signé le formulaire de consentement.

Ne pouvaient participer à l'étude les patients porteurs d'une HTA secondaire et/ou présentant une cause connue de résistance au traitement (inobservance, consommation excessive d'alcool, HTA iatrogène...) et ceux porteurs d'un SAOS déjà traité.

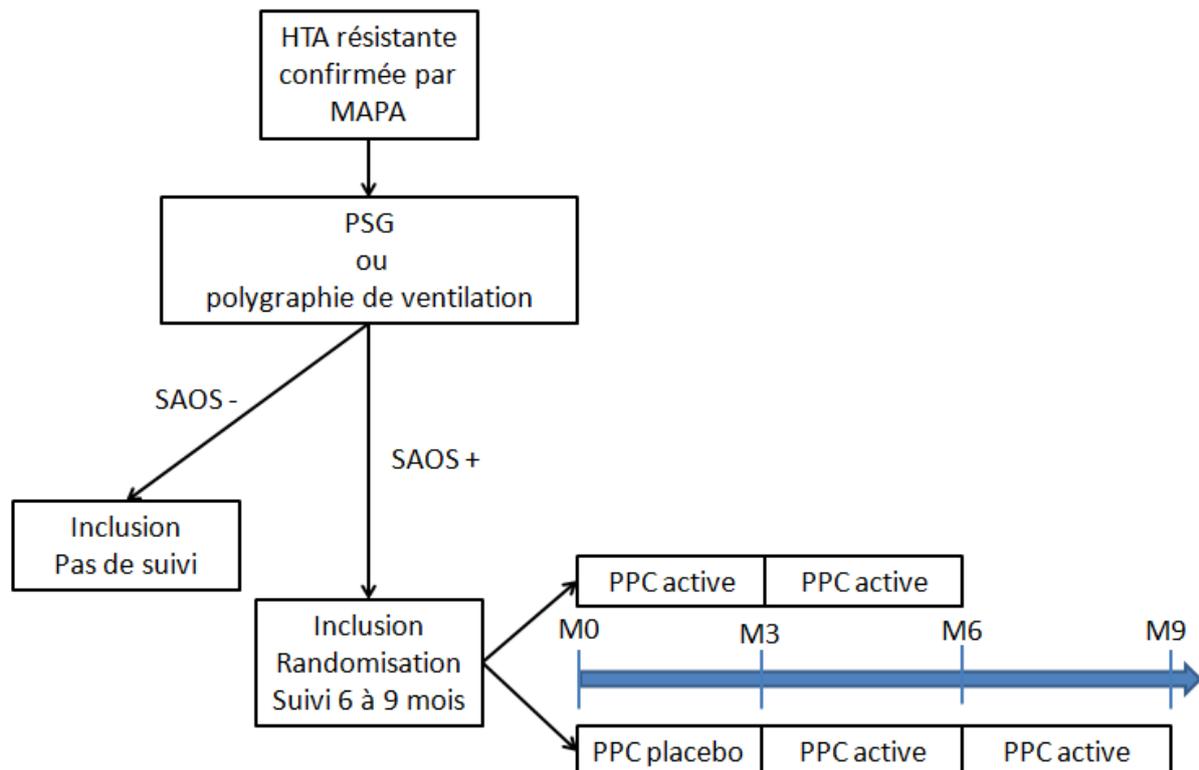


Figure 1 : Schéma de l'étude

PSG : polysomnographie

HTA : hypertension artérielle

PPC : ventilation par pression positive continue

### Première visite

Les données suivantes ont été recueillies :

- antécédents personnels : diabète (défini par la présence d'un traitement antidiabétique oral ou sous cutané ou d'une insulinothérapie et/ou HBA1c>6%), dyslipidémie (hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hyperlipidémie mixte), antécédents cardiovasculaires familiaux et personnels : infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué, artériopathie périphérique (carotidienne, aortique, membres inférieurs)

- traitements en cours
- IMC (indice de masse corporelle), périmètre abdominal et recherche d'un syndrome métabolique défini selon la NCEP-ATPIII (30) et selon l'IDF (31)
- score d'observance au traitement antihypertenseur (questionnaire du Comité de Lutte contre l'HTA)
- données de l'électrocardiogramme.

Un echo doppler cardiaque a été réalisé permettant de recueillir les paramètres suivants : masse ventriculaire gauche (MVG) (calculée selon la formule de Devereux et indexée à la surface corporelle afin d'obtenir l'index de MVG), fraction d'éjection du ventricule gauche à partir des mesures du diamètre du ventricule gauche en systole et en télédiastole, fonction diastolique avec mesures des ondes E (remplissage rapide initial) et A (remplissage rapide terminal) et le rapport E/A, volume de l'oreillette gauche (OG) et diamètre de l'aorte au niveau des sinus de Valsalva.

### MAPA

Elle a été réalisée dans le mois précédant l'inclusion dans l'étude afin de vérifier le caractère résistant de l'HTA. Les appareils validés utilisés étaient des Spacelabs 90207®. La PA a été mesurée toutes les 15 minutes, de jour comme de nuit. Chaque enregistrement a été validé selon les critères de qualité suivants : taille du brassard adaptée au diamètre du bras, étalonnage de l'appareil contrôlé (pas plus de 10 mmHg de différence entre la première mesure MAPA et une mesure, par un autre appareil validé, concomitante pour la PAS et la PAD), durée de l'enregistrement  $\geq 24$  heures et comprenant au moins 48 mesures valides, et pas plus de deux tranches horaires manquantes. En cas de non validation, il était proposé au patient la repose de l'appareil. Pour chacun des sujets, l'enregistrement a eu lieu un jour d'activité normale, en dehors du week-end et une fiche d'activité a été remplie. Les paramètres suivants étaient recueillis : PAS (pression artérielle systolique), PAD (pression artérielle diastolique), et FC (fréquence cardiaque) sur 24 heures, le jour (7H-22H) et la nuit (22H-7H). Les chutes nocturnes de PAS et de PAD ont été calculées afin de définir les profils dippers ou non-dippers des patients. Un profil dipper a été retenu lorsqu'une baisse d'au moins 10% était observée entre les valeurs de jour et de nuit de PAS et PAD.

### Polysomnographie

Elle a été réalisée un mois avant l'inclusion dans l'étude et était précédée de la réalisation du questionnaire de somnolence d'Epworth.

La PSG/polygraphie de ventilation est l'examen de référence utilisé pour le diagnostic des arrêts respiratoires nocturnes. Elle associe le recueil de l'électroencéphalogramme, de l'électromyogramme, et de l'électrooculogramme pour différencier les différents stades de sommeil (uniquement pour la PSG). La quantification du débit aérien est faite par thermistances et par mesure de la pression nasale. L'effort respiratoire est apprécié par des sangles thoracique et abdominale associées ou non à une mesure de pression

œsophagienne et/ou du temps de transit du poulx. Les conséquences des apnées et hypopnées sont appréciées en mesurant la saturation en oxygène (SaO<sub>2</sub>) et l'ECG. Les paramètres pris en compte étaient les suivants :

-caractérisation du sommeil (pour la PSG) avec temps passé en stade 1-2, 3-4 et sommeil paradoxal (en % du temps de sommeil total)

-index de microéveils respiratoires et non-respiratoires par heure de sommeil

-évènements respiratoires avec IAH (index d'apnées-hypopnées), SaO<sub>2</sub> (saturation en oxygène) moyenne nocturne, SaO<sub>2</sub> minimale nocturne, temps en minutes passé à moins de 90% de SaO<sub>2</sub>.

Un SAOS était défini par un IAH  $\geq 15$  par heure de sommeil ou d'enregistrement.

### Suivi

Il a été réalisé après 3 mois de PPC (active ou placebo selon le groupe de randomisation) puis après 6 mois de traitement par PPC active (soit 3 mois supplémentaires après le contrôle à 3 mois dans le groupe PPC active et 6 mois supplémentaires après le contrôle à 3 mois dans le groupe PPC placebo). Les données suivantes ont été recueillies :

-clinique : poids, taille, IMC, traitements médicamenteux

-score d'observance à la PPC (moyenne d'utilisation par nuit, en heures)

-biologiques :

- Paramètres lipidiques plasmatiques : cholestérol total, triglycérides, HDL et LDL-cholestérols,
- Paramètres glucidiques plasmatiques : glycémie, insulinémie (sauf chez les patients sous insuline), HbA<sub>1c</sub>,
- Fonction rénale : kaliémie, créatininémie, clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault et du MDRD, microalbuminurie, natriurèse et créatininurie des 24 heures,
- Etude de l'inflammation : CRP ultrasensible (CRP us) plasmatique

-MAPA

### Analyse statistique

Elle a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS statistics 22.0<sup>®</sup>. Les données manquantes ou non valides n'ont pas été prises en compte dans l'analyse statistique. Après avoir vérifié la normalité de distribution de chacune des variables quantitatives, les moyennes et déviations standard ont été calculées. Les variables qualitatives sont décrites par leur distribution en pourcentages. Les comparaisons de moyennes (ou de distributions) entre les valeurs retrouvées 1/ à l'inclusion chez les patients porteurs d'un SAOS versus les patients non apnéiques, 2/ à l'inclusion chez les patients porteurs d'un SAOS randomisés dans le groupe PPC active versus le groupe PPC placebo, 3/ chez les patients apnéiques après 3 mois de traitement par PPC active versus PPC placebo, 4/ chez les sujets avec SAOS à l'inclusion

versus après 6 mois de traitement par PPC active, ont été effectuées à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives et du  $\text{Khi}^2$  pour les variables qualitatives. L'analyse des corrélations bivariées a été réalisée par le test de Pearson lorsque la distribution des données suivra une loi normale ou par le test non paramétrique de Spearman dans le cas contraire ( $p < 0,05$  retenu comme significatif). L'effet du traitement antihypertenseur (classes thérapeutiques) à l'inclusion sur les différents paramètres étudiés, a été analysé. Les analyses multivariées ont été réalisées pour les variables corrélées en mode bivarié par une régression linéaire pas à pas ( $p < 0,05$  retenu comme significatif). Les analyses statistiques étaient effectuées en tenant compte des données manquantes.

La randomisation a été effectuée à partir d'une liste aléatoire de randomisation (en aveugle de l'investigateur).

## RESULTATS

61 patients hypertendus résistants ont été inclus. Parmi eux, 36 étaient porteurs d'un SAOS, soit 59% des patients (Figure 2).

Parmi les 36 patients apnéiques, 32 ont fini leur suivi: 16 dans le bras PPC placebo et 16 dans le bras PPC active.

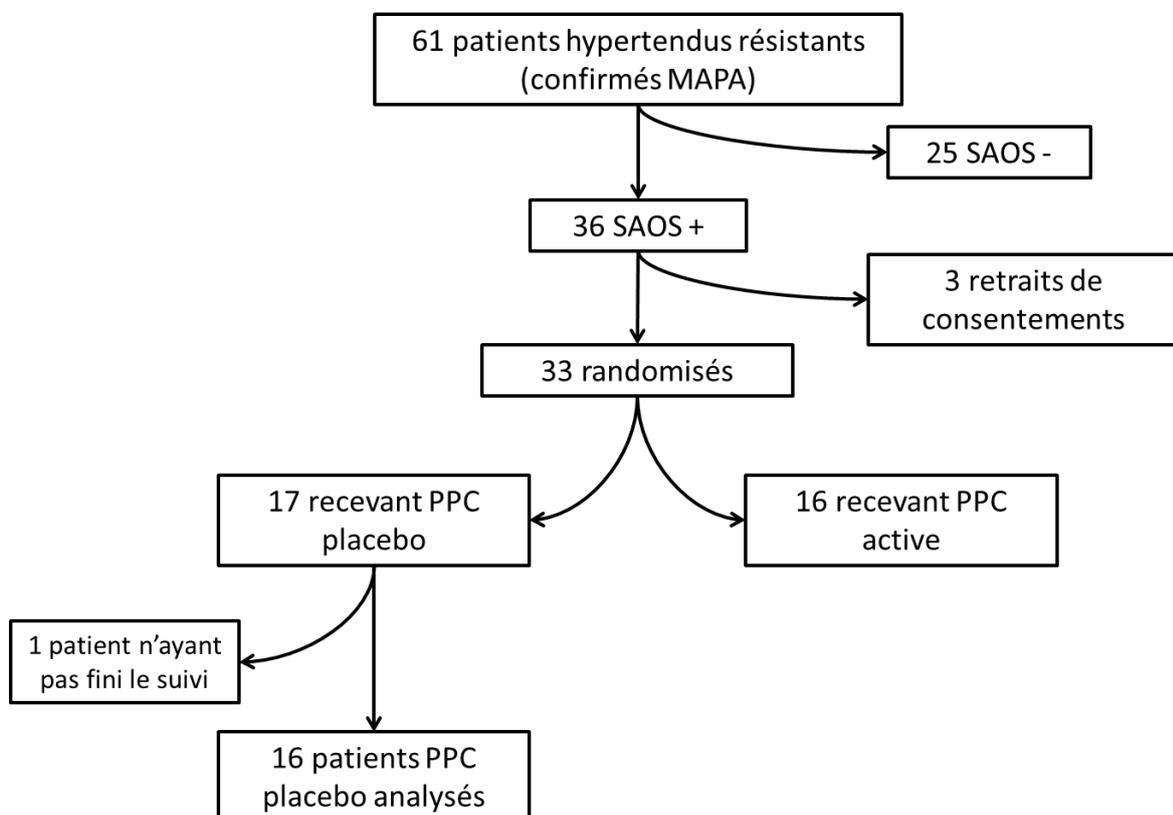


Figure 2 : Flowchart de l'étude

## ETUDE DES DONNEES A L'INCLUSION

### Caractéristiques générales

Les patients étaient âgés en moyenne de 59,6 ans avec un IMC moyen à 29,6 kg/m<sup>2</sup> et prenaient 3,7 traitements antihypertenseurs en moyenne. (Tableau 1)

Outre les diurétiques thiazidiques les traitements les plus utilisés étaient (par ordre de fréquence) : inhibiteurs calciques, bêta-bloquants, ARA2, IEC, alpha bloquants, centraux, inhibiteur de la rénine.

Le groupe SAOS+ comptait significativement plus d'hommes (86,1% vs 64% ; p=0,043) et de patients porteurs d'un syndrome métabolique selon l'IDF 2005 (83,3% vs 60% ; p=0,042).

	Population globale (n=61)	SAOS- (n=25)	SAOS+ (n=36)	p
<b>Age (années)</b>	59,6 ± 9,8	58,4 ± 10,5	60,4 ± 9,4	ns
<b>Sexe masculin, N (%)</b>	47,0 (77,0)	16,0 (64,0)	31,0 (86,1)	<b>0,043</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,6 ± 3,9	29,8 ± 4,1	29,4 ± 3,8	ns
<b>Tabagisme actif ou sévère, N (%)</b>	34,0 (55,7)	13,0 (52,0)	21,0 (58,3)	ns
<b>Consommation d'alcool (g/j)</b>	9,8 ± 20,5	6,9 ± 12,9	11,8 ± 24,4	ns
<b>Comorbidités, N (%)</b>				
diabète	21,0 (34,4)	7,0 (28,0)	14,0 (38,9)	ns
dyslipidémie	25,0 (41)	11,0 (44,0)	14,0 (38,8)	ns
ATCD cardiovasculaires personnels	15,0 (24,6)	4,0 (16,0)	11,0 (30,6)	0,194
syndrome métabolique				
NCEP 2001	34,0 (55,7)	11,0 (44,0)	23,0 (63,9)	0,124
IDF 2005	45,0 (73,8)	15,0 (60,0)	30,0 (83,3)	<b>0,042</b>
<b>Traitements antihypertenseurs, N (%)</b>				
diurétiques	61,0 (100,0)	25,0 (100,0)	36,0 (100,0)	ns
BB-	33,0 (54,1)	13,0 (52,0)	20,0 (55,6)	ns
IEC	22,0 (36,1)	9,0 (36,0)	13,0 (36,1)	ns
ARA2	31,0 (50,8)	10,0 (40,0)	21,0 (58,3)	0,159
inhibiteurs calciques	51,0 (83,6)	23,0 (92,0)	28,0 (77,8)	0,140
inhibiteur direct de la rénine	5,0 (8,2)	3,0 (12,0)	2,0 (5,6)	ns
alpha bloquants	14,0 (23,0)	7,0 (28,0)	7,0 (19,4)	ns
centraux	10,0 (16,4)	5,0 (20,0)	5,0 (13,9)	ns
Score d'observance	1,5 ± 1,3	1,6 ± 1,3	1,5 ± 1,3	ns
Nombre de traitements anti HTA	3,7 ± 0,8	3,8 ± 0,9	3,7 ± 0,8	ns

Tableau 1 : Caractéristiques générales

### Paramètres hémodynamiques

La PAS des 24h était à 141,8mmHg et la PAD des 24h à 82mmHg (Tableau 2).

33% des patients présentaient un profil dipper sur la PAS et 54% sur la PAD.

Nous n'avons pas observé de différences tensionnelles entre les groupes SAOS- et SAOS+.

	Population globale (n=61)	SAOS- (n=25)	SAOS+ (n=36)	P
<b>Sur 24 heures</b>				
PA systolique (mmHg)	141,8 ± 11,8	142,6 ± 12,0	141,2 ± 11,8	ns
PA diastolique (mmHg)	82,0 ± 9,7	81,1 ± 9,4	82,6 ± 10,0	ns
FC (bpm)	70,0 ± 11,0	71,0 ± 11,0	70,0 ± 10,4	ns
<b>Jour</b>				
PA systolique (mmHg)	145,0 ± 12,6	145,6 ± 12,4	144,6 ± 12,9	ns
PA diastolique (mmHg)	84,8 ± 10,4	83,6 ± 9,5	85,6 ± 11,0	ns
FC (bpm)	73,0 ± 12	73,0 ± 12	73,0 ± 11,4	ns
<b>Nuit</b>				
PA systolique (mmHg)	134,9 ± 14,5	136,0 ± 17,1	134,1 ± 12,7	ns
PA diastolique (mmHg)	76,2 ± 10,1	75,4 ± 11,5	76,7 ± 9,1	ns
FC (bpm)	65,0 ± 10,0	66,0 ± 10,0	65,0 ± 10,6	ns
<b>Profil dipper PAS, N (%)</b>	20,0 (32,8)	8,0 (32,0)	12,0 (33,3)	ns
<b>Profil dipper PAD, N (%)</b>	33,0 (54,1)	13,0 (52,0)	20,0 (55,6)	ns

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques

### Paramètres du SAOS

Les patients apnéiques avaient un IAH moyen à 44,8 /h. (Tableau 3)

Le score d'Epworth était similaire dans les deux groupes.

	Population globale (n=61)	SAOS- (n=25)	SAOS+ (n=36)	P
<b>Score d'epworth</b>	8,6 ± 4,3 N=45	9,0 ± 4,5 N=20	8,2 ± 4,3 N=25	ns
<b>IAH (/h)</b>	30,6 ± 27,2	10,2 ± 7,9	44,8 ± 26,8	<b>0,001</b>
<b>Tps Sat&lt;90% (%)</b>	10,4 ± 17,7 n=60	6,8 ± 19,0 N=24	12,8 ± 16,0 N=36	ns
<b>Sat moyenne (%)</b>	93,0 ± 2,0	93,5 ± 1,9	92,7 ± 2,0	0,101
<b>Saturation minimale (%)</b>	78,6 ± 9,5	82,5 ± 8,4	75,8 ± 9,3	<b>0,005</b>
<b>Index de micro éveils respiratoires (/h)</b>	25,1 ± 25,2 N= 52	7,2 ± 5,0 N=19	35,5 ± 26,5 N=33	<b>0,001</b>

Tableau 3 : Paramètres du SAOS

### Paramètres échographiques cardiaques

Les résultats sont présentés dans le Tableau 4. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des données échographiques.

	Population globale (n=61)	SAOS – (n=25)	SAOS+ (n=36)	p
FEVG (%)	64,1 ± 7,1 N=51	64,2 ± 7,2 N=19	64,0 ± 7,2 N=32	ns
IMVG (g/m <sup>2</sup> )	119,8 ± 24,4 N=42	113,3 ± 22,7 N=17	124,2 ± 25,1 N=25	0,153
Volume OG (ml)	72,4 ± 23,0 N=47	74,1 ± 23,2 N=16	71,5 ± 23,2 n=31	ns
Rapport E/A	1,1 ± 0,4 N=45	1,3 ± 0,5 N=15	1,0 ± 0,4 N=30	ns
Diamètre aorte (cm)	3,5 ± 0,4 N=45	3,4 ± 0,4 N=15	3,6 ± 0,4 N=30	0,136

Tableau 4 : Paramètres échographiques cardiaques

### Paramètres biologiques

Ils sont présentés dans le Tableau 5.

La créatininémie et la glycémie étaient plus élevées dans le groupe SAOS+.

Le LDL cholestérol n'a pu être calculé chez deux patients du fait d'un taux de TG > 4g/l.

	Population globale (n=61)	SAOS – (n=25)	SAOS+ (n=36)	p
Créatininémie (μmol/l)	88,7 ± 25,4	80,1 ± 20,1	94,8 ± 27,1	<b>0,018</b>
Clairance MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	81,6 ± 21,7	86,4 ± 21,5	78,2 ± 21,5	0,148
Microalbuminurie (mg/l)	15,5 ± 353,1 N=58	183,4 ± 485,7 N=24	139,1 ± 223,7 N=34	ns
Natriurèse (mmol/l)	103,6 ± 47,6 N=58	99,5 ± 51,4 N=25	106,6 ± 45,0 N=33	ns
Glycémie (mmol/l)	6,5 ± 2,4	5,8 ± 1,4	7,0 ± 2,8	<b>0,033</b>
HBA1c (%)	6,5 ± 1,2	6,4 ± 1,0	6,5 ± 1,3	ns
Insulinémie (μUI/ml)	20,4 ± 18,9	19,5 ± 22,0	21 ± 16,8	ns
<b>Bilan lipidique</b>				
CT (g/l)	1,99 ± 0,47	1,91 ± 0,37	2,05 ± 0,53	ns
LDL (g/l)	1,17 ± 0,37 N=59	1,11 ± 0,32 N=25	1,21 ± 0,40 N=34	ns
TG (g/l)	1,61 ± 1,07	1,31 ± 0,69	1,81 ± 1,24	ns
HDL (g/l)	0,5 ± 0,16	0,54 ± 0,18	0,47 ± 0,15	0,124
CRPus (mg/l)	4,0 ± 3,8 N=60	3,5 ± 3,7 N=25	4,4 ± 3,9 N=35	ns
Nt pro-BNP (pg/ml)	130,6 ± 183,0 N=41	94,6 ± 92,5 N=16	153,6 ± 221,5 N=25	ns

Tableau 5 : Paramètres biologiques

## ETUDES DES DONNEES LORS DU SUIVI

### Effet de la PPC sur les paramètres tensionnels et biologiques après 6 mois de ventilation active

Après 6 mois de ventilation par PPC active (quel que soit le groupe de randomisation initial), nous avons observé une baisse de la PA nocturne, pour la PAS (-5,5 mmHg ; p=0,022) et pour la PAD (-4 mmHg ; p=0,015) (Tableau 6). Il n'y a pas eu de baisse significative de la PA des 24H et de la PA de jour.

La PPC a permis de rétablir un profil dipper pour la PAS chez un nombre significatif de patients (64,5% vs 35,5% avant ventilation ; p=0,047).

Après 6 mois de ventilation, 74,2% des patients présentaient une HTA diurne contre 83,9% des patients à l'état basal (p=0,583) et 80,6% des patients présentaient une HTA nocturne contre 93,5% avant traitement (p=0,474).

Les paramètres métaboliques n'étaient pas influencés par l'utilisation de la PPC. L'insulinémie avait tendance à diminuer sous ventilation (15,1 vs 21,3 µUI/ml ; p=0,064).

La ventilation par PPC n'a pas permis de diminuer le nombre de traitements antihypertenseurs.

n= 32	M0	M6 ou M9 (après 6 mois PPC active)	Différence tensionnelle (mmHg)	p
<b>Paramètres tensionnels (mmHg)</b>				
PAS 24h	141,9 ± 11,9	138,5 ± 14,7	-3,4	0,161
PAD 24h	83,1 ± 10,4	80,3 ± 13,1	-2,8	0,068
PAS J	145,7 ± 13,1	144,1 ± 15,8	-1,6	ns
PAD J	86,3 ± 11,4	84,4 ± 14,2	-1,9	ns
PAS N	134,2 ± 12,8	128,7 ± 14,5	-5,5	<b>0,022</b>
PAD N	76,9 ± 9,6	72,9 ± 12,1	-4	<b>0,015</b>
<b>Profil dipper, N (%)</b>				
PAS	11 (35,5)	20 (64,5)		<b>0,047</b>
PAD	18 (58,1)	22 (71,0)		0,084
<b>Paramètres biologiques</b>				
Clairance MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	78,0 ± 22,1	76,8 ± 20,5		ns
Microalbuminurie (mg/l)(n=29)	121,4 ± 212,3	98,4 ± 195,5		ns
Natriurèse (mmol/l) (n=26)	103,8 ± 39,0	108,3 ± 42,1		ns
Glycémie (mmol/L)	7,0 ± 3,0	6,8 ± 3,0		ns
HBA1c (%)	6,5 ± 1,3	6,7 ± 1,6		ns
Insulinémie (µUI/ml)	21,3 ± 16,6	15,1 ± 16,5		0,064
<b>Bilan Lipidique</b>				
CT (g/L)	2,00 ± 0,47	1,96 ± 0,42		ns
LDL (g/L) (n=29)	1,21 ± 0,42	1,21 ± 0,37		ns
TG (g/L)	1,67 ± 0,82	1,42 ± 0,65		0,119
HDL (g/L)	0,47 ± 0,15	0,46 ± 0,11		ns
CRP us (mg/l) (n=29)	4,5 ± 4,1	3,7 ± 2,6		ns
Nt pro-BNP (pg/ml) (n=22)	164,6 ± 233,0	132,8 ± 218,1		ns
Nombre de traitements anti HTA (n=29)	3,7	3,6		ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,7 ± 3,9	30,4 ± 3,9		<b>0,005</b>

Tableau 6 : Effet de la PPC sur les paramètres tensionnels et biologiques après 6 mois de ventilation active

L'observance moyenne à la PPC, tout groupe confondu et après 6 mois ventilation active, était de 3h48 ( $\pm$  2h34). 50 % des patients ont utilisé leur ventilation  $\geq$  4h/nuit.

A 3 mois, l'observance moyenne était de 3h28 dans le groupe PPC active ( $\pm$  2h29) et de 3h47 ( $\pm$  3h16) dans le groupe PPC placebo ( $p=0,760$ ).

A la fin du suivi, l'observance était de 3h47 dans le groupe initialement randomisé en PPC placebo ( $\pm$  2h45) et de 3h50 ( $\pm$  2h28) dans le groupe PPC active d'emblée ( $p=0,960$ ).

Il n'existait pas de baisse tensionnelle plus importante chez les patients bien observants à leur PPC ( $\geq$  4h/nuits).

Nous n'avons pas observé de baisse tensionnelle plus importante chez les patients somnolents (score d'Epworth  $\geq$  11).

#### Effet de la PPC sur les paramètres tensionnels et métaboliques après 3 mois de ventilation (placebo ou active)

Après 3 mois de traitement, il n'existait pas de différence significative sur les paramètres tensionnels entre le groupe placebo et le groupe PPC active (Tableau 7).

Les patients sous PPC active avaient une natriurèse statistiquement plus élevée ( $p=0.033$ ).

	PPC active (n=16)	PPC placebo (n=17)	p
<b>Paramètres tensionnels (mmHg)</b>			
PAS 24h	137,3 $\pm$ 10,5	137,3 $\pm$ 13,7	ns
PAD 24h	80,7 $\pm$ 8,9	79,2 $\pm$ 14,5	ns
PAS J	143,7 $\pm$ 12,2	140,7 $\pm$ 15,0	ns
PAD J	85,8 $\pm$ 10,6	82,4 $\pm$ 15,8	ns
PAS N	126,5 $\pm$ 8,7	131,3 $\pm$ 12,9	ns
PAD N	72,6 $\pm$ 6,7	73,1 $\pm$ 13,4	ns
<b>Profil dipper, N (%)</b>			
PAS	8 (53,3)	4 (25)	0,149
PAD	12 (80)	9 (56,3)	ns
<b>Paramètres biologiques</b>			
Clairance MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,4 $\pm$ 20,6	78,7 $\pm$ 24,1	ns
Microalbuminurie (mg/l) (n=29)	73,1 $\pm$ 196,6	151,1 $\pm$ 253,7	ns
Natriurèse (mmol/l)	125,8 $\pm$ 39,0	94,8 $\pm$ 33,5	<b>0,033</b>
Glycémie (mmol/L)	6,8 $\pm$ 4,5	7,2 $\pm$ 2,9	ns
HBA1c (%)	6,5 $\pm$ 1,9	6,7 $\pm$ 1,3	ns
Insulinémie ( $\mu$ UI/ml)	13,5 $\pm$ 10,4	13,9 $\pm$ 11,5	ns
<b>Bilan Lipidique</b>			
CT (g/L)	1,97 $\pm$ 0,41	1,96 $\pm$ 0,37	ns
LDL (g/L)	1,24 $\pm$ 0,36	1,12 $\pm$ 0,33	ns
TG (g/L)	1,33 $\pm$ 0,69	1,71 $\pm$ 0,83	0,163
HDL (g/L)	0,50 $\pm$ 0,16	0,50 $\pm$ 0,14	ns
CRP us (mg/l)	4,3 $\pm$ 3,5	4,3 $\pm$ 4,4	ns
Nt pro-BNP (pg/ml)	135,2 $\pm$ 191,2	155,2 $\pm$ 182,6	ns
Nombre de traitements anti HTA	3,6	3,7	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,1 $\pm$ 3,5	30,5 $\pm$ 4,3	ns

Tableau 7 : Effet sur les paramètres tensionnels et métaboliques après 3 mois de PPC placebo et de PPC active

Une baisse de PA a été observée sous PPC placebo, sans toutefois atteindre le seuil de significativité (Tableau 8). Cette tendance était surtout présente pour la PAD de nuit (-3,9mmHg ; p=0,068).

N=17	M0	M3	Différence tensionnelle (mmHg)	p
<b>Paramètres tensionnels (mmHg)</b>				
PAS 24h	141,5 ± 13,0	137,3 ± 13,7	-4,3	0,194
PAD 24h	82,4 ± 11,7	79,2 ± 14,5	-3,2	0,136
PAS J	145,5 ± 14,0	140,7 ± 15,0	-4,8	0,192
PAD J	85,3 ± 13,0	82,4 ± 15,8	-2,9	ns
PAS N	134,1 ± 14,4	131,3 ± 12,9	-2,9	ns
PAD N	77,0 ± 10,7	73,1 ± 13,4	-3,9	0,068
<b>Profil dipper, N (%)</b>				
PAS	5 (31,3)	4 (25)		ns
PAD	9 (56,3)	9 (56,3)		ns
<b>Paramètres biologiques</b>				
Clairance MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	78,7 ± 25,3	78,7 ± 24,8		ns
Microalbuminurie (mg/l)(n=16)	155,4 ± 251,8	151,1 ± 253,7		ns
Natriurèse (mmol/l) (n=12)	109,6 ± 56,2	96,8 ± 34,2		ns
Glycémie (mmol/L) (n=16)	7,9 ± 3,7	7,2 ± 2,9		ns
HBA1c (%)	6,5 ± 1,3	6,7 ± 1,3		ns
Insulinémie (µUI/ml)	18,5 ± 14,2	13,9 ± 11,5		0,099
<b>Bilan Lipidique (n=16)</b>				
CT (g/L)	2,02 ± 0,58	1,96 ± 0,37		ns
LDL (g/L) (n=16)	1,20 ± 0,46	1,12 ± 0,33		ns
TG (g/L)	1,75 ± 0,80	1,71 ± 0,83		ns
HDL (g/L)	0,47 ± 0,13	0,50 ± 0,14		0,142
CRP us (mg/l)	4,3 ± 4,5	4,3 ± 4,4		ns
Nt pro-BNP (pg/ml) (n=12)	184,7 ± 275,6	155,2 ± 182,6		ns
Nombre de traitements anti HTA (n=17)	3,8	3,7		ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,4 ± 4,2	30,5 ± 4,3		ns

Tableau 8 : Analyse de l'effet placebo, comparaison M0 et M3

L'activation de la PPC, chez les 16 patients du groupe PPC placebo ayant terminé le suivi, n'a pas permis de baisser la PA de manière significative, alors que l'observance était similaire sous PPC placebo et sous PPC activée (Tableau 9).

Un profil dipper sur la PAS a été rétabli chez un nombre significatif de patients (62,5% des patients sous PPC activée vs 25% des patients avant activation de la PPC ; p=0,029).

n=16	M3	M9	Différence tensionnelle (mmHg)	p
<b>Paramètres hémodynamiques (mmHg)</b>				
PAS 24h	137,3 ± 13,7	139,3 ± 15,9	+2,0	ns
PAD 24h	79,2 ± 14,5	80,0 ± 16,5	+0,8	ns
PAS J	140,7 ± 15,0	145,4 ± 16,5	+4,7	0,06
PAD J	82,4 ± 15,8	84,1 ± 17,2	+1,7	ns
PAS N	131,3 ± 12,9	128,6 ± 15,3	-2,7	ns
PAD N	73,1 ± 13,4	72,5 ± 15,0	-0,6	ns
<b>Profil dipper, N (%)</b>				
PAS	4 (25)	10 (62,5)		<b>0,029</b>
PAD	9 (56,3)	12 (75,0)		ns
<b>Paramètres biologiques</b>				
Clairance MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	76,1 ± 23,7	77,2 ± 21,8		ns
Microalbuminurie (mg/l)(n=16)	151,1 ± 253,7	91,2 ± 143,8		0,071
Natriurèse (mmol/l) (n=11)	92,7 ± 36,3	103,8 ± 51,6		ns
Glycémie (mmol/L)	7,2 ± 3,0	7,3 ± 3,5		ns
HBA1c (%)	6,7 ± 1,4	6,9 ± 1,6		ns
Insulinémie (μUI/ml)	15,5 ± 11,9	13,7 ± 17,4		ns
<b>Bilan Lipidique</b>				
CT (g/L)	1,99 ± 0,35	1,99 ± 0,50		ns
LDL (g/L)	1,16 ± 0,29	1,21 ± 0,42		ns
TG (g/L)	1,71 ± 0,83	1,52 ± 0,58		0,153
HDL (g/L)	0,48 ± 0,11	0,47 ± 0,12		ns
CRP us (mg/l)	3,7 ± 4,2	3,1 ± 2,4		ns
BNP (pg/ml) (n=12)	155,2 ± 182,6	115,9 ± 180,7		ns
Nombre de traitements anti HTA	3,6	3,5		ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,5 ± 4,5	31,1 ± 4,5		<b>0,015</b>

Tableau 9 : Analyse de l'effet placebo : comparaison M3 et M9

## DISCUSSION

Notre étude montre que la ventilation par PPC permet une baisse tensionnelle significative de la PAS et de la PAD nocturne, respectivement de -5,5 mmHg (p=0,022) et -4 mmHg (p=0,015) par rapport aux niveaux tensionnels avant traitement. Cette baisse tensionnelle, bien qu'elle soit modeste, permet le rétablissement d'un profil dipper chez la majorité des patients.

Ces résultats sont similaires à une métaanalyse de 3 études randomisées et d'une étude observationnelle (29) dans laquelle les auteurs retrouvaient une baisse de 5,9 mmHg sur la PAS nocturne et 3,1 mmHg sur la PAD nocturne par rapport aux niveaux pré-PPC. Dans ce travail, était également retrouvé une baisse de la PAS et de la PAD des 24 heures que nous n'observons pas, probablement par manque de puissance (n=32 dans notre étude versus n=499 dans la métaanalyse).

Une autre étude récente dans l'HTA résistante (26) ne retrouvait pas d'effet de la PPC sur la PA nocturne mais uniquement sur la PAD des 24h et la PA moyenne des 24h, avec une baisse tensionnelle plus modeste que dans notre population (-3,2 mmHg ; p=0,005 et -3,1 mmHg ; p=0,02, respectivement). Dans ce travail, les auteurs ont comparé un groupe PPC à un groupe contrôle non ventilé.

Il est bien démontré qu'une réduction, même modérée, du niveau de PA (de l'ordre de 2 à 3 mmHg) peut avoir un retentissement clinique significatif en réduisant la morbi-mortalité cardiovasculaire (entre 6 et 8% pour les AVC et 4 à 5% pour les coronaropathies) (32).

Nous n'avons pas observé de différence tensionnelle entre le groupe placebo et le groupe PPC active après 3 mois de traitement. Ceci peut être le fait de la taille de l'échantillon mais il peut également exister un effet hypotenseur propre de la PPC placebo. Ceci a été retrouvé dans une autre étude s'intéressant à l'HTA résistante et analysant les effets de la dénervation rénale : l'étude SIMPLICITY 3 (33). Dans ce travail, une baisse significative de la PAS des 24 heures, mesurée par MAPA, était observée après ponction fémorale simple, sans dénervation rénale (-4,8 mmHg ;  $p < 0,001$ ).

D'autres études ont également retrouvé une baisse de PA sous médicament placebo pouvant aller jusqu'à -13,6 mmHg sur la PAS (mesures cliniques après 2 ans de traitement) (34).

Le score d'observance au traitement antihypertenseur était bon en début d'étude mais il n'a pas été de nouveau calculé en fin d'étude. Il est donc difficile de savoir si l'observance au traitement s'est vue améliorée par le traitement par PPC.

L'activation de la PPC placebo en PPC efficace n'a pas entraîné de baisse tensionnelle significative, mais nous avons observé dans ce groupe une prise de poids significative ce qui a pu biaiser les résultats. En effet, l'obésité est un facteur favorisant l'HTA résistante par différents mécanismes, incluant une activation du système rénine-angiotensine avec hyperaldostéronisme et diminution de l'excrétion sodée.

Notre travail montre donc que le traitement par PPC est efficace pour baisser la PA, même si l'effet placebo n'est pas négligeable.

Nous retrouvons une prévalence du SAOS de 60%. Cela paraît plutôt faible en comparaison aux données de la littérature (4) (5) qui estiment plutôt à 70% le nombre d'hypertendus résistants porteurs d'un SAOS. Toutefois, ce chiffre est sous-estimé car lors du recrutement, les patients hypertendus résistants et porteurs d'un SAOS déjà appareillé ne pouvaient pas être inclus.

Certains auteurs ont montré que l'effet hypotenseur de la PPC était proportionnel à la durée d'utilisation de la ventilation (26) (35). Ceci n'a pas été retrouvé dans notre étude. Cependant, notre étude souffre d'un nombre de patients observants ( $\geq 4$ h/nuit) faible (50%). La PPC y semble mal supportée par rapport aux autres études (26), alors que notre population d'apnéiques est de gravité similaire en termes d'IAH et de score d'Epworth.

Dans notre étude, le traitement par PPC permet de retrouver un profil dipper chez un nombre significatif de patient. Cet effet a déjà été montré par d'autres auteurs (26) (28) et

semble particulièrement intéressant car la présence d'un profil non dipper apparait comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (36) (37).

Nous n'avons pas observé de différence échocardiographique entre les patients apnéiques et non apnéiques, y compris sur l'IMVG, mais l'échographie cardiaque n'a été pratiquée chez tous les patients à l'inclusion. Les relations entre SAOS et dysfonction ventriculaire sont complexes et multifactorielles (38) et des études spécifiques de plus larges ampleur sont nécessaires.

Contrairement à l'étude de Dernaika et al (39), il n'y a pas eu de désescalade thérapeutique dans notre étude. Notre suivi était moins long (6 mois vs 1 an) et les patients n'étaient pas encore aux objectifs tensionnels à la fin du suivi pour permettre une décroissance.

Dans notre étude, la glycémie était plus élevée chez les patients apnéiques alors que l'IMC était similaire dans les deux groupes. Ceci serait en faveur d'une résistance à l'insuline plus marquée chez les patients porteurs d'un SAOS. Cependant, nous n'avons pas observé d'hyperinsulinisme dans ce groupe. Deux études récentes suggèrent que le SAOS est indépendamment associé à une intolérance au glucose et une insulino-résistance (40) (41).

Ces études démontrent que l'hypoxie causée par le SAOS engendre une élévation d'hormones sympathomimétiques (epinephrine, nor-epinephrine, cortisol) conduisant à une augmentation de la néoglucogénèse hépatique et par conséquent une hyperglycémie.

Après 6 mois de PPC active, l'insulinémie tend à diminuer alors que l'IMC des patients augmente, ce qui peut faire supposer un effet insulino-sensibilisateur de la ventilation. L'effet de la PPC sur le métabolisme glucidique est variable selon les études. La plupart montrent un effet positif de la PPC (42) (43) sur l'insulino-résistance mais d'autres études n'ont pas retrouvé ce lien (44) (45).

Le principal point fort de notre travail est d'être une étude multicentrique, randomisée, comparative contre placebo. Le diagnostic d'HTA était fait sur MAPA des 24 heures comme recommandé par la Société Française d'Hypertension artérielle.

Le nombre limité de patients inclus, et par conséquent le manque de puissance, est la principale limitation de notre étude.

---

## CONCLUSION

---

Bien que la PPC n'ait pas d'indication dans l'HTA, ce traitement est efficace pour baisser la PA des patients apnéiques avec HTA résistante. En effet, un traitement par PPC pendant 6

mois permet une baisse significative de la PAS et PAD nocturnes ainsi qu'un meilleur profil tensionnel nocturne par rapport au niveau pré-appareillage.

Cette baisse tensionnelle est modérée et ne semble pas liée à l'observance de la PPC ni aux symptômes du SAOS.

D'autres études sont nécessaires pour préciser le lien entre SAOS et désordres métaboliques.

**POUR LA CONCLUSION DE VOTRE THESE,  
INDICATIONS A RECOPIER.**

THESE SOUTENUE PAR : Mme Sandra JOST TURRILLOT

**TITRE :**

Effet de la ventilation par pression positive continue sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez les patients ayant un syndrome d'apnées obstructives du sommeil et une hypertension artérielle résistante  
Analyse de l'étude RHOOSAS.

**CONCLUSION**

**Contexte:** Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une des causes les plus fréquentes d'hypertension artérielle (HTA) résistante. Le traitement par pression positive continue (PPC) permet une baisse de PA variable selon les études mais qui semble modérée. Peu d'études randomisées se sont intéressés spécifiquement à l'effet de la PPC dans l'HTA résistante. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer l'effet de la PPC sur la PA de patients hypertendus résistants porteur d'un SAOS.

**Matériel et méthode:** Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en simple aveugle, avec un groupe témoin. Les patients apnéiques avec indication de traitement par PPC pour leur SAOS ont été randomisés en deux groupes : PPC placebo et PPC active. Le suivi était de 6 mois dans le groupe PPC active, et de 9 mois dans le groupe PPC placebo (3 mois de PPC placebo puis 6 mois de PPC active). Le critère principal d'évaluation était la PA évaluée par MAPA après 3 mois de traitement (par PPC active ou PPC placebo), ainsi qu'après 6 mois de traitement par PPC active. Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'effet de la PPC sur les paramètres métaboliques.

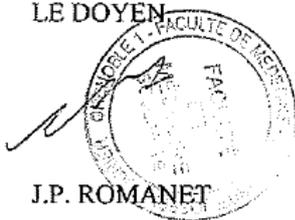
**Résultats:** 61 patients hypertendus résistants ont été inclus dans l'étude dont 33 (54%) avec SAOS. Ces derniers ont été randomisés en deux groupes: 17 dans le groupe PPC placebo et 16 dans le groupe PPC active. Les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge moyen  $60,4 \pm 9,4$  ans, IMC  $29,4 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>, index d'apnées-hypopnées  $44,8 \pm 26,8$ /h, PA systolique (PAS) des 24h  $141,2 \pm 11,8$  mmHg, PA diastolique (PAD) des 24h  $82,6 \pm 10,0$  mmHg et une moyenne de 3,7 traitements antihypertenseurs. 50% des patients sous PPC ont utilisé leur ventilation  $\geq 4$ h/nuit.

Après 6 mois de ventilation par PPC active (quel que soit le groupe de randomisation initial), les PAS et PAD nocturnes étaient significativement abaissées par rapport à l'inclusion, respectivement -5,5 mmHg ( $p=0,022$ ) et -4 mmHg ( $p=0,015$ ). Il n'y a pas eu de baisse significative sur la PA des 24H et la PA de jour. La PPC a permis de rétablir un profil dipper sur la PAS chez un nombre significatif de patients (64,5% vs 35,5% avant ventilation ;  $p=0,047$ ). Après 3 mois de traitement, il n'existait pas de différence significative sur les paramètres tensionnels entre le groupe placebo et le groupe PPC active.

Après 6 mois de PPC active, l'insulinémie tendait à diminuer ce qui peut faire supposer un effet insulino-sensibilisateur de la ventilation.

**Conclusion :** Chez les patients ayant un SAOS et une HTA résistante, un traitement par PPC pendant 6 mois est efficace pour diminuer la PAS et la PAD nocturnes même si l'effet placebo ne semble pas négligeable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 3/9/14

LE DOYEN  
  
J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

  
PROF. VANZETTO  
Soins Intensifs et Urgences Cardiaques  
Clinique Universitaire de Cardiologie  
CHU de GRENOBLE  
RPPS 10002991254

## BIBLIOGRAPHIE

1. Girerd X, Mourad JJ, Vaisse B, Poncelet P, Mallion JM, Herpin D. Estimation du nombre des sujets traités pour une hypertension, un diabète ou une hyperlipidémie en France : étude FLAHS 2002. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2003;96:750-753.
2. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:1199-1205.
3. Serato JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:543-547.
4. Cadaval S et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A case control study. *Chest* 2007;132:1858-1862.
5. Logan AG. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-2277.
6. Grote L. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patient with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens* 2001; 19:683-690.
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
8. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7:35-51.
9. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274-280.
10. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28:87-91.
11. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.
12. Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Chest* 2004; 126:339-341.

13. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777-782.
14. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007 ;131:453-459.
15. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
16. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N et Al Mortality in obstructive sleep apnea hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624-633.
17. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure. A placebo trial. *Hypertension* 2000;35:144-147.
18. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002;15:251-257.
19. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
20. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167:757-765.
21. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185:67-72.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.
23. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.

24. Bixler EO, Vgontzas AN, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-95.
25. Nieto FJ, Young T, Lind B, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
26. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* Dec 11 2013;310(22):2407-15.
27. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest* Nov 2013;144(5):1487-94.
28. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *JHypertens* Oct 2010;28(10):2161-8.
29. Varounis C, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 15;175(1):195-198.
30. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
31. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome-a new worldwide definition, from the IDF consensus. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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):2560-2572.
33. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-1401.

34. Hara A, Thijs L, Asayama K, Jacobs L, Wang JG, Staessen JA. Randomised double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the systolic hypertension in europe trial. *PLoS One* 2014 4;9(8):e103169.
35. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-596.
36. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyjn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-1241.
37. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(6):793-801.
38. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Dec;9(12):679-88
39. Dernaika A, Kinasevitz GT, and Tawk M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. Apr 15, 2009;5(2): 103-107.
40. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Cardiometabolic phenotype and UKPDS risk in male type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnoea. *Diabetes Metab Syndr* 2009;3:50-54.
41. Hermans MP, Ahn SA, Mahadeb YP, Rousseau MF. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:227-234.
42. Czupryniak L, Loba J, Pawlowski M, Nowak D, Bialasiewicz P. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:601-603.
43. Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S, Lam KS, Ip MS. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010;35:138-145.
44. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001;2:207-213.
45. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2011;15:71-76.

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers 2013-2014

Occupation Actuelle	Section.ss° CNU	Discipline Universitaire
ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008	48.01	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007	53.02	Chirurgie générale
BACONNIER Pierre Depuis 01/10/1993	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe Depuis 01/09/2006	51.02	Cardiologie
BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003	47.02	Radiothérapie
BARRET Luc Depuis 01/10/1992	46.03	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe Depuis 01/05/1990	43.02	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude Depuis 01/10/1992	50.03	Dermato-vénérologie
BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François Depuis 01/09/2001	44.03	Biologie cellulaire
BETTEGA Georges Depuis 01/09/2013	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998	49.03	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012	53.01	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989	51.01	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993	42,03	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan Depui 01/09/2011	43.02	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004	47.01	Hématologie
CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick Depuis 01/10/1990	51.04	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves Depuis 01/09/1999	47.03	Immunologie
CHABARDES Stephan Depuis 01/09/2010	49.02	Neurochirurgie
CHABRE Olivier Depuis 01/09/2002	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe Depuis 01/09/2005	42.01	Anatomie

CHAVANON Olivier Depuis 01/09/2006	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe Depuis 01/09/2007	55.02	Ophthalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul Depuis 01/06/1990	42.01	Anatomie
CINQUIN Philippe Depuis 01/10/1992	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier Depuis 01/09/2003	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal Depuis 01/09/2007	53.01	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc Depuis 01/09/2009	48.03	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis Depuis 01/07/1992	46.02	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice Depuis 01/09/2010	48.03	Addictologie
DEMONGÉOT Jacques Depuis 01/10/1989	(46.04)	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc Depuis 01/09/1997	52.04	Urologie
ESTEVE François Depuis 01/09/2004	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel Depuis 01/10/1992	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc Depuis 01/09/2001	53.02	Chirurgie générale
FERRETTI Gilbert Depuis 01/09/2000	43.02	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude Depuis 01/07/1992	44.02	Physiologie
FONTAINE Eric Depuis 01/01/2006	44.04	Nutrition
FRANCOIS Patrice Depuis 01/09/1998	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric Depuis 01/09/2011	47.01	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe Depuis 01/09/2001	50.01	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan Depuis 01/09/2011	53.01	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel Depuis 01/09/2004	49.02	Neurochirurgie
GODFRAIND Catherine Depuis 01/09/2013	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
GRIFFET Jacques Depuis 01/03/2010	54.02	Chirurgie infantile
HALIMI Serge Depuis 01/10/1990	44.04	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane Depuis 01/09/2012	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale Depuis 01/09/2012	54.03	Gynécologie-obstétrique
HOMMEL Marc Depuis 01/09/1995	49.01	Neurologie

JOUK Pierre-Simon Depuis 01/09/1997	54.05	Génétique
JUVIN Robert Depuis 01/10/1993	50.01	Rhumatologie
KAHANE Philippe Depuis 01/09/2007	44.02	Physiologie
KRACK Paul Depuis 01/09/2003	49.01	Neurologie
KRAINIK Alexandre Depuis 01/09/2009	43.02	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José Depuis 01/09/2012	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LANTUEJOUL Sylvie Depuis 01/09/2008	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LECCIA Marie-Thérèse Depuis 01/09/2002	50.03	Dermato-vénérologie
LEROUX Dominique Depuis 01/09/1996	47.04	Génétique
LEROY Vincent Depuis 01/09/2007	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian Depuis 01/05/1992	53.02	Chirurgie générale
LEVY Patrick Depuis 01/09/1997	44.02	Physiologie
MACHECOURT Jacques Depuis 01/10/1989	51.02	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc Depuis 01/07/1990	51.04	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne Depuis 01/09/2007	46.02	Médecine et santé au travail
MAURIN Max Depuis 01/09/2002	45/01	Bactériologie-virologie
MERLOZ Philippe Depuis 01/10/1991	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice Depuis 01/09/2007	45.01	Bactériologie-virologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre Depuis 01/09/2013	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
MORO Elena Depuis 01/09/2012	49.01	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis Depuis 01/09/2005	51.01	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille Depuis 01/09/1994	47.02	Cancérologie
MOUTET François Depuis 01/10/1990	50.04	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, brûlologie
PALOMBI Olivier Depuis 01/09/2011	42.01	Anatomie
PARK Sophie Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
PASSAGIA Jean-Guy Depuis 01/09/1994	49.02	Neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François Depuis 01/09/1996	48.01	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX Hervé Depuis 01/09/2001	45.02	Parasitologie et mycologie

PEPIN Jean-Louis Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
PERENNOU Dominique Depuis 01/04/2008	49.05	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles Depuis 01/09/2007	51.04	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian Depuis 01/09/2009	54.02	Chirurgie infantile
PISON Christophe Depuis 01/09/1994	51.01	Pneumologie
PLANTAZ Dominique Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
POLACK Benoît Depuis 01/09/1998	47.01	Hématologie
POLOSAN Mircea Depuis 01/09/2013	49.03	Psychiatrie d'adultes
PONS Jean-Claude Depuis 01/09/1998	54.03	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD Jean-Jacques Depuis 01/07/1991	52.04	Urologie
REYT Emile Depuis 01/10/1992	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
RIGHINI Christian Depuis 01/09/2010	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
ROMANET J. Paul Depuis 01/10/1991	55.02	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique Depuis 01/07/1992	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien Depuis 01/09/2005	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
SCHWEBEL Carole Depuis 01/09/2012	48.02	Réanimation, médecine d'urgence
SCOLAN Virginie Depuis 01/09/2013	46.03	Médecine légale et droit de la santé
SERGENT Fabrice Depui 01/09/2011	54.03	Gynécologie-obstétrique
SESSA Carmine Depuis 01/09/2005	51.04	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul Depuis 01/10/1992	45.03	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise Depuis 01/09/2011	48.03	Pharmacologie fondamentale
TAMISIER Renaud Depuis 01/09/2013	44.02	Physiologie
TIMSIT Jean-François	48.02	Réanimation
TONETTI Jérôme 01/09/2007 au 31/12/2010	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald Depuis 01/09/1999	51.02	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe Depuis 01/09/1999	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges Depuis 01/09/2011	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe Depuis 01/09/2002	52.03	Néphrologie

ZARSKI Jean-Pierre Depuis 01/09/1994	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
---	-------	---

### **Maîtres de Conférences Universitaires – Praticiens Hospitaliers 2013-2014**

<b>Occupation Actuelle</b>	<b>Section/ss° CNU</b>	<b>Discipline universitaire</b>
APTEL Florent Depuis 01/09/2012	55.02	Ophthalmologie
BOISSET Sandrine Depuis 01/09/2012	45.01	Bactériologie, virologie
BONNETERRE Vincent Depuis 01/09/2011	46.02	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge Depuis 01/10/1993	44.03	Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean Depuis 01/09/2000	42.02	Cytologie et histologie
BOUZAT Pierre Depuis 01/09/2012	48.01	Anesthésiologie-réanimation
BRENIER-PINCHART M.Pierre Depuis 01/11/2001	45.02	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël Depuis 01/09/2009	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary Depuis 01/09/2002	47.01	Hématologie, transfusion
DECAENS Thomas Depuis 01/09/2013		
DERANSART Colin Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
DETANTE Olivier Depuis 01/09/2009	49.01	Neurologie
DIETERICH Klaus Depuis 01/09/2012	47.04	Génétique
DUMESTRE-PERARD Chantal Depuis 01/09/2004	47.03	Immunologie
EYSSERIC Hélène Depuis 01/10/2009	46.03	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre Depuis 01/09/2010	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie Depuis 01/09/1995	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN Rita Depuis 01/09/2012	44.04	Nutrition
LAPORTE François Depuis 01/10/1991	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie Depuis 01/09/2009	45.01	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine Depuis 01/09/2001	44.02	Physiologie
LONG Jean-Alexandre Depuis 01/09/1999	52.04	Urologie
MAIGNAN Maxime Depuis 01/09/2013	48.04	Médecine d'urgence

MALLARET Marie-Reine Depuis 01/08/1992	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MARLU Raphaël Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
MAUBON Danièle Depuis 01/09/2010	45.02	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne Depuis 01/09/2011	42.02	Cytologie et histologie
MOUCHET Patrick Depuis 01/10/1992	44.02	Physiologie
PACLET Marie-Hélène Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François Depuis 01/02/2008	46.03	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent Depuis 01/01/2006	44.03	Biologie cellulaire
RAY Pierre Depuis 01/09/2003	47.04	Génétique
RIALLE Vincent Depuis 01/09/2001	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
ROUSTIT Matthieu Depuis 01/08/1990	48.03	Pharmacologie clinique
ROUX-BUISSON Nathalie Depuis 01/09/2012	44.01	Biochimie et génétique moléculaire
SATRE Véronique Depuis 01/09/2005	47.04	Génétique
SEIGNEURIN Arnaud Depuis 01/09/2013	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
STASIA Marie-Josée Depuis 01/08/1992	44.01	Biochimie et biologie moléculaire